

DAS PRIMÄRE MAMMAKARZINOM

ANALYSE DER ANAMNESE,
DIAGNOSTIK UND BEHANDLUNG BEI
381 PATIENTINNEN IN DEN JAHREN
1973 - 1979 UND BERECHNUNG DER
REZIDIV- UND ÜBERLEBENS RATEN

Christiane Muthmann-Nagy

Diss.
München
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554825_0038

Aus der I. Frauenklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. J. Zander

DAS PRIMÄRE MAMMAKARZINOM

ANALYSE DER ANAMNESE, DIAGNOSTIK UND BEHANDLUNG
BEI 381 PATIENTINNEN IN DEN JAHREN 1973 - 1979
UND BERECHNUNG DER REZIDIV- UND ÜBERLEBENS RATEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christiane Muthmann-Nagy

aus Freiburg

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät München

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Zander

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. März 1985

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung

B. Krankengut und Methodik

C. Untersuchungsergebnisse

1. Anamnestische Daten

- 1.1 Altersstruktur
- 1.2 Menarche, Menopause, Gravidität
- 1.3 Familiäre Belastung
- 1.4 Früheres Karzinom
- 1.5 Brustoperationen in der Anamnese
- 1.6 Hypertonie und Diabetes mellitus

2. Symptomatik

- 2.1 Erste Symptome
- 2.2 Einleitung der primären Behandlung

3. Untersuchungsbefunde

- 3.1 Die klinische Untersuchung
- 3.2 Lokalisation des Primärtumors
- 3.3 Größenbestimmung nach dem Tastbefund
- 3.4 Stadieneinteilung

4. Diagnostik

- 4.1 Die Treffsicherheit der Diagnostik
- 4.2 Dipeldiagnostik
- 4.3 Diagnostik und Tumorstadium

5. Die primäre Behandlung

- 5.1 Die operative Behandlung
- 5.2 Die Strahlentherapie
- 5.3 Die adjuvante Hormonbehandlung
- 5.4 Die adjuvante Chemotherapie

6. Die histologische Untersuchung

- 6.1 Der intraoperative Schnellschnitt
- 6.2 Das Mammarresektionspräparat
- 6.3 Histologie des Tumors
- 6.4 Art des Tumorwachstums
- 6.5 Tumormetrie
- 6.6 Histologie der Lymphknoten

7. Verlauf der Erkrankung

- 7.1 Das erste Rezidiv
- 7.2 Behandlung des ersten Rezidivs
- 7.3 Ansprechen der Behandlung des ersten Rezidivs
- 7.4 Das zweite Rezidiv
- 7.5 Behandlung des zweiten Rezidivs
- 7.6 Ansprechen der Behandlung des zweiten Rezidivs
- 7.7 Chronologie der Metastasierung
- 7.8 Entwicklung eines zweiten Malignoms

8. Abschluß der Studie

- 8.1 Status bei Abschluß der Studie
- 8.2 Todesursache

9. Rezidivraten

10. Fünf-Jahres-Überlebensraten

D. Diskussion

E. Zusammenfassung

F. Literaturverzeichnis

A. EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist in der Bundesrepublik Deutschland und in anderen westlichen Ländern die häufigste Krebsform der Frau, und die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen zeigt eine steigende Tendenz. Erkrankten nach dem Krebsregister der Gesundheitsbehörde der Freien und Hansestadt Hamburg (58) im Jahre 1954 noch 54,4 von 100000 Frauen an Brustkrebs, so waren es 1977 bereits 95,2. Ebenso stieg auch die Mortalität, und so ist heute das Mammakarzinom die häufigste Todesursache bei den Krebsterbefällen der Frau (40,99).

Der oft sehr unterschiedliche Krankheitsverlauf verbietet es den Brustkrebs als eine einheitliche Erkrankung aufzufassen. Deshalb versuchte man in zahlreichen Untersuchungen (1,21,27,28,29,37,66,73,80,91) herauszufinden, welche Faktoren den Verlauf der Erkrankung beeinflussen.

Grundlage für diese Studien bildete sowohl die klinische Information über die Patientin als auch die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung des Tumors und der entfernten Lymphknoten. Ziel dieser Bemühungen war es, bereits zum Zeitpunkt der Operation eine Aussage über das Risiko einer späteren Metastasierung treffen zu können, und dann die für den einzelnen am besten geeignete Behandlungsform auszuwählen. Hierdurch ließ sich auch die Gefahr einer Über- oder Unterbehandlung vermeiden.

Die vorliegende Untersuchung soll für einen bestimmten Untersuchungszeitraum retrospektiv die Anamnese, Diagnostik, Behandlung und den Verlauf der Brustkrebserkrankung bei den einzelnen Patientinnen analysieren und den Einfluß verschiedener Faktoren wie beispielsweise Tumorgroße oder Lymphknotenstatus auf die Rezidiv- und Überlebensrate ermitteln.

B. KRANKENGUT UND METHODIK

Dieser Auswertung liegen die Krankengeschichten und Untersuchungsprotokolle von 381 Patientinnen zugrunde, die in den Jahren 1973 bis 1979 an der I. Frauenklinik der Universität München wegen eines primären Mammakarzinoms operiert wurden. Dabei wurden nur die Patientinnen berücksichtigt, bei denen man die histologische Untersuchung des Resektionspräparates im Hause vorgenommen hatte.

Mit Hilfe eines Erhebungsbogens, der 47 quantitative und 150 qualitative Merkmale zur Anamnese, Diagnostik, Operation, Histologie und Verlauf der Erkrankung beinhaltet, werteten wir die Unterlagen aus. Fehlende Angaben - vor allem zum Verlauf der Erkrankung - versuchten wir durch Befragen der weiterbehandelnden Ärzte, der Patientin selbst oder dem Einwohnermeldeamt zu ergänzen.

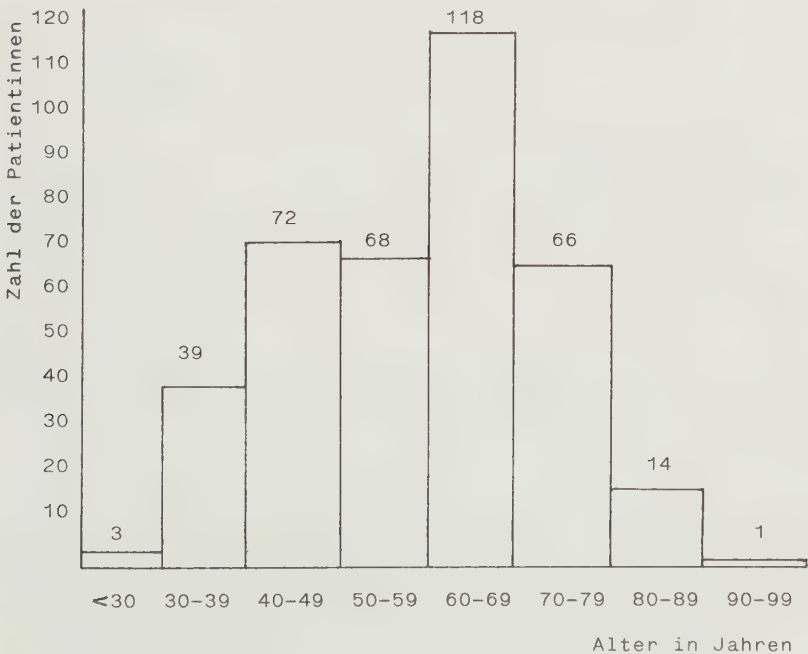
Die so erhaltenen Informationen wurden numerisch codiert und mit Hilfe der EDV-Abteilung des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung Statistik und Biomathematik der LMU-München (Herr Kampe) zu einer Datenbank aufgebaut. Nach mehrfachen Plausibilitätskontrollen erfolgte die Analyse des Datenmaterials durch das von A. Raab und H. K. Selbmann (79) beschriebene interaktive Auswertungssystem SAVOD-Q. Dieses bietet unter anderem die Möglichkeit Basisstatistiken zu berechnen, neue Merkmale zu generieren, Kontingenztafeln oder Histogramme zu erstellen und Überlebenskurven nach Cutler und Ederer (22) zu berechnen.

C. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Anamnestische Daten

Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit primärem Mamma-
karzinom betrug 58,3 Jahre; über 50 Jahre alt waren 267 Frau-
en (70,1%). Das Alter der jüngsten Patientin lag bei 23, das
der ältesten bei 92 Jahren.

Figur (1.1) Altersstruktur der Patientinnen



1.2. Menarche, Menopause, Gravidität

Die Menarche trat bei unseren Patientinnen im Mittel mit 14,1 Jahren ein.

Bezüglich der Menopause verhielt sich unser Patientengut wie unten angegeben. Wertet man die Patientinnen, bei denen keine Angaben vorlagen, mit einem Alter unter 50 Jahre als "prämenopausal", über 50 Jahre als "postmenopausal", so ergibt sich eine Verteilung, die im folgenden mit "Menopause-korrigiert" bezeichnet ist.

Tabelle 1.2.1. Menopause

Status	Anzahl %		Menopause-korrig. Anzahl %	
prämenopausal	104	27,3	108	28,3
postmenopausal	248	65,1	273	71,7
keine Angaben	29	7,6	-	-
Gesamtzahl	381	100,0	381	100,0

Das mittlere Menopausenalter betrug 49,1 Jahre (Minimum: 33 Jahre, Maximum: 63 Jahre). Bei den Patientinnen unter 40 Jahre waren die Ovarien wegen einer anderen Erkrankung vorher entfernt worden.

Ein oder mehrmals schwanger waren 274 von 381 Patientinnen (71,9%) gewesen; im Mittel 1,7 mal. Das Durchschnittsalter bei der ersten Gravidität betrug 26,4 Jahre.

86 Patientinnen (22,6%) waren bisher nicht gravide gewesen, bei 21 Frauen (5,5%) lagen diesbezüglich keine Angaben vor.

1.3. Familiäre Belastung

In 16 Fällen - das heißt bei 4,2 Prozent der Patientinnen - war in der Familie schon einmal ein Mammakarzinom aufgetreten.

Tabelle 1.3.1. Mammakarzinom in der Familie

Verwandschaftsgrad	Zahl der Fälle
Schwester	6
Mutter	9
Mutter der Mutter	1
Gesamtzahl	16

1.4. Früheres Karzinom

Von 381 Patientinnen waren 39 (10,2%) schon früher an einem malignen Tumor erkrankt. Dabei hatte es sich in 34 Fällen um ein Karzinom der Genitalorgane gehandelt.

Tabelle 1.4.1. Karzinome in der Anamnese

Art des Tumors	Zahl der Fälle
Endometriumkarzinom	19
Zervixkarzinom	13
Ovarialkarzinom	1
Magenkarzinom	2
Kolonkarzinom	1
Kehlkopfkarcinom	1
Morbus Hodgkin	1
Melanom u. Zervix-CA	1
Gesamtzahl	39

1.5. Brustoperationen in der Anamnese

Ein operativer Eingriff an der Brust war bei 36 Patientinnen (9,4%) bereits schon einmal vorgenommen worden.

Die histologische Untersuchung des dabei entfernten Gewebes ergab in 29 Fällen einen unauffälligen Befund. Die übrigen sieben Patientinnen kannten das Ergebnis der Untersuchung nicht.

1.6. Hypertonie und Diabetes mellitus

Bezüglich der als allgemeine Risikofaktoren angesehenen Erkrankungen Hypertonie und Diabetes mellitus verhielt sich unser Patientengut wie folgt:

Tabelle 1.6.1. Hypertonie und Diabetes mellitus

Erkrankung	Anzahl	Prozent
Hypertonie	93	24,4
Diabetes m.	51	13,4

Gesamtzahl: 381=100%

Dabei hatten drei Patientinnen einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus, etwa die Hälfte (26) nahm orale Antidiabetika. Die übrigen 22 Patientinnen gaben an eine entsprechende Diät einzuhalten.

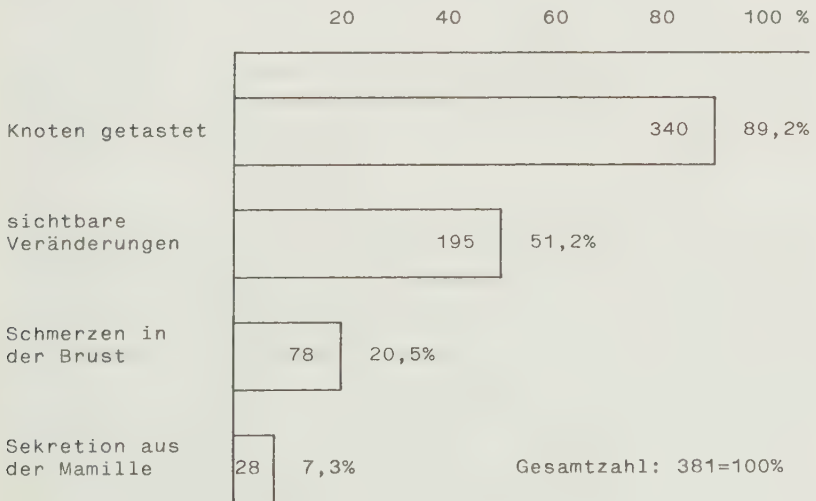
2. Symptomatik

2.1. Erste Symptome

Das führende Symptom aller Karzinome war ein tastbarer Knoten, der in 340 Fällen (89,2%) zu weiteren Untersuchungen Anlaß gab. Bei 195 Patientinnen (51,2%) konnte man bereits äußerlich Veränderungen an der Brust sehen. Über Schmerzen klagten 78 Frauen (20,5%).

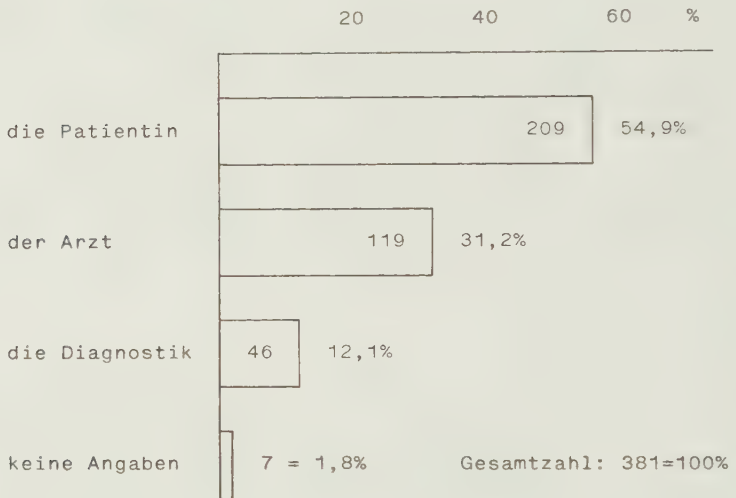
Eine Sekretion aus der Mamille trat in 28 Fällen (7,3%) auf. Dabei handelte es sich 18 mal um eine blutige, jeweils fünf mal um eine seröse oder milchige Absonderung.

Figur (2.1) Symptome



Untersucht man, wer zuerst die Symptome des Karzinoms bemerkte, so erhält man folgende Häufigkeitsverteilung:

Figur (2.2) Entdecker der ersten Symptome



Die obige Graphik zeigt, welche große Bedeutung der Selbstuntersuchung der Brust zukommt: in mehr als der Hälfte aller Fälle entdeckte die Patientin ihren Tumor selbst. Ein Drittel der Karzinome wurden vom Arzt, ein Achtel allein durch diagnostische Maßnahmen festgestellt.

2.2. Einleitung der primären Behandlung

Nach dem Auftreten der ersten Symptome verging meist eine gewisse Zeit, bis die Patientinnen einen Arzt aufsuchten. Auch zwischen dem Arztbesuch und dem Beginn der Behandlung verstrichen oft einige Wochen.

Tabelle 2.2.1. Zeitdauer zwischen dem Auftreten der ersten Symptome bis zum Arztbesuch, bzw. zwischen dem Arztbesuch und der primären Behandlung

Monate	Symptom-Arztbesuch		Arztbesuch-Behandlung	
	Anzahl	%	Anzahl	%
1	124	32,5	273	71,7
1- 3	83	21,8	69	18,1
4- 6	22	5,8	18	4,7
7-12	19	5,0	15	3,9
13-24	3	0,8	3	0,8
25-98	15	3,9	1	0,3
keine Angabe	115	30,2	1	0,3
Summe	381	100,0	381	100,0

Läßt man die Patientinnen, bei denen keine Angaben vorlagen unberücksichtigt, so gingen 207 von 266 Frauen (77,8%) innerhalb eines Vierteljahres nach Auftreten der ersten Symptome zum Arzt. Dieser wiederum leitete in 89,9% der Fälle ein bis drei Monate nach dem Besuch der Patientin eine entsprechende Behandlung ein.

Mehr als ein halbes Jahr bis zu einem Arztbesuch gewartet zu haben, gaben 37 von 266 Frauen (13,9%) an. In 19 Fällen (5,0%) verzögerte sich nach dem Arztbesuch der Beginn der Behandlung um mehr als sechs Monate.

3. Untersuchungsbefunde

3.1. Die klinische Untersuchung der Brust

Eine große Bedeutung in der Diagnostik des Mammakarzinoms kommt der klinischen Untersuchung - bestehend aus Inspektion und Palpation - zu.

Bei der Inspektion achtet man auf Veränderungen der Haut und der Mamille, insbesondere auf Einziehungen, sichtbare Tumorkonturen, Ödemisierung, Verfärbungen, Ekzembildung oder Ulzerationen.

Die Palpation soll Aufschluß geben über die Lokalisation, Größe, Konsistenz und Verschieblichkeit des Tumors.

Als besonders karzinomverdächtig gelten Tumoren, die eine derbe Konsistenz aufweisen, schlecht abgrenzbar sind, zu einer Einziehung der Haut geführt haben oder an derselben fixiert sind.

Ebenso können ekzemartige Veränderungen der Haut oder eine Einziehung der Mamille Zeichen für eine bösartige Erkrankung der Brustdrüse sein.

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die bei der klinischen Untersuchung erhobenen Befunde:

Bei 340 von 381 Patientinnen (89,2%) konnte man einen Knoten tasten. Dessen Verschieblichkeit zur Umgebung und zur Haut wurde wie folgt beurteilt:

Tabelle 3.1.1. Verschieblichkeit des Tumors

Verschieblichkeit	zur Umgebung		zur Haut	
	Anzahl	%	Anzahl	%
gut beweglich	245	72,1	138	40,6
mäßig beweglich	54	15,9	71	20,9
schlecht beweglich	28	8,2	124	36,5
keine Angaben	13	3,8	7	2,0
Gesamtzahl	340	100,0	340	100,0

Die 340 tastbaren Tumoren wiesen folgende Konsistenz auf:

Tabelle 3.1.2. Konsistenz des Tumors

Konsistenz	Anzahl	Prozent
derb	324	95,3
weich	4	1,2
prall-elastisch	2	0,6
keine Angaben	10	2,9
Gesamtzahl	340	100,0

Tabelle 3.1.3. Haut- und Mamillenveränderungen

Hautveränderungen	Anzahl	Prozent
Fixierung	179	47,0
Einziehung	107	28,1
sichtbarer Knoten	60	15,7
Plateauphänomen	30	7,9
Rötung	22	5,8
Ulzeration	13	3,4
Ödembildung	3	0,8
Mamillenveränderungen	Anzahl	Prozent
Einziehung	61	16,0
Rötung	18	4,7
Ekzembildung	16	4,2
Ulzeration	6	1,6

Gesamtzahl: n = 381 (100%)

Die erhobenen Befunde bestätigen recht gut die oben erwähnten Tumorkriterien. Eine derbe Konsistenz wiesen 324 der 340 tastbaren Tumore (95,3%) auf, 195 (57,4%) waren zur Haut nur mäßig oder schlecht beweglich. Bei 168 Patientinnen (44,1%) des Gesamtkollektivs hatte das Karzinom zu einer Einziehung der Haut oder der Mamille geführt.

3.2. Lokalisation des Primärtumors

Die rechte Brust war bei unseren Patientinnen etwas häufiger von einem Karzinom befallen als die linke. Bei fünf Frauen waren beide Brustdrüsenkörper von einem Tumor infiltriert.

Tabelle 3.2.1. Lokalisation des Primärtumors

Lokalisation	Anzahl	Prozent
rechte Brust	199	52,2
linke Brust	177	46,5
beidseits	5	1,3
Gesamtzahl	381	100,0

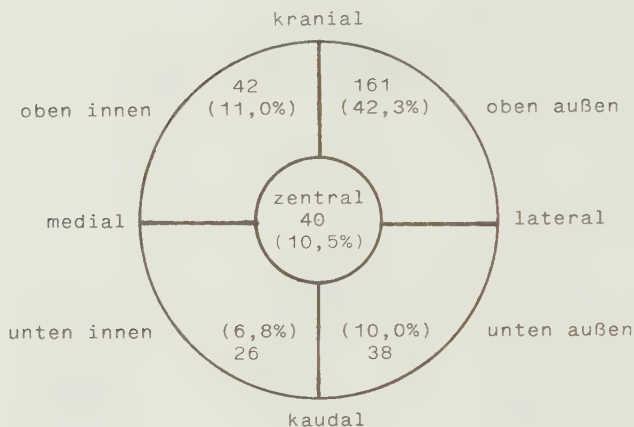
Um die Lokalisation des Primärtumors innerhalb des Brustdrüsenkörpers vorzunehmen, teilten wir die Brust in vier Quadranten und einen zentralen Bereich ein.

Am häufigsten waren die Karzinome im oberen äußeren Quadranten der Brust lokalisiert ($n=161=42,3\%$). Ein Zehntel der Tumore ($n=38=10,0\%$) lagen im unteren äußeren Quadranten. In den beiden medialen Quadranten fand sich bei 68 Patientinnen ($17,8\%$) ein verdächtiger Knoten, 42 mal im oberen inneren Quadranten ($11,0\%$), 26 mal im unteren inneren ($6,8\%$).

Auf den zentralen Teil des Brustdrüsenkörpers waren 40 Karzinome ($10,5\%$) beschränkt. Bereits mehrere Quadranten hatten 71 Tumore ($18,6\%$) infiltriert.

Bei drei Patientinnen ($0,8\%$) fehlte eine Angabe über die Lokalisation des Tumors.

Figur (3.1) Lokalisation innerhalb des Brustdrüsenkörpers



mehrere Quadranten: 71 Patientinnen (18,6%)

keine Angaben: 3 Patientinnen (0,8%)

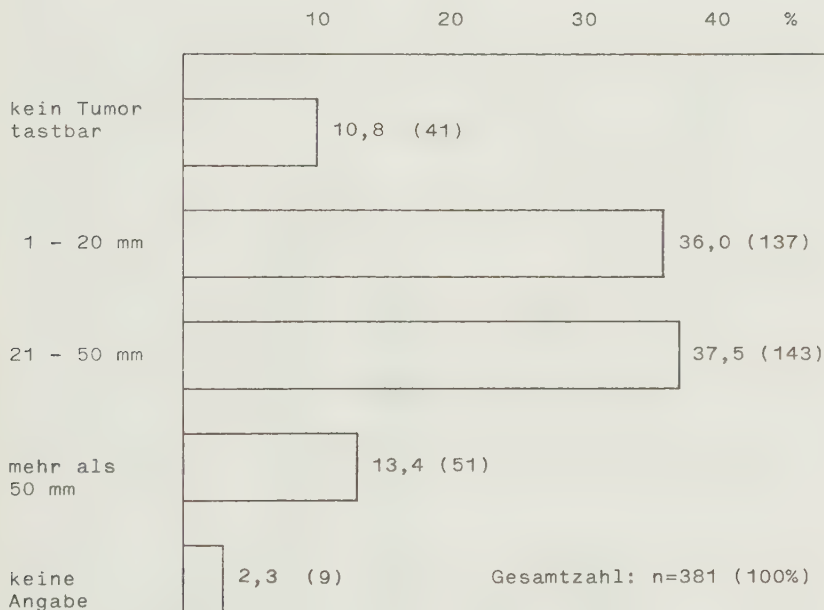
3.3. Größe der Tumore nach dem Tastbefund

Die präoperative Bestimmung der Tumorgroße ist wesentlich für die Einteilung des Stadiums der Erkrankung und die Festlegung des einzuschlagenden Behandlungsweges.

Der bei unseren Patientinnen anhand des Tastbefundes ermittelte Tumordurchmesser lag im Mittel bei 31,9 mm. 137 Tumore (36,0%) waren bis zu zwanzig Millimeter groß, 143 (37,5%) über zwanzig, aber kleiner als fünfzig Millimeter. In 51 Fällen (13,4%) betrug der Tumordurchmesser mehr als fünfzig Millimeter.

Bei 41 Patientinnen (10,8%) war kein Tumor zu tasten.

Figur (3.2) präoperativ bestimmte Tumorgröße



Vergleicht man die nach dem Tastbefund ermittelte Tumorgröße mit der am Resektionspräparat gemessenen, so ergibt sich folgender Unterschied:

Mittlerer Durchmesser nach dem Tastbefund: 31,9 mm

Mittlerer Durchmesser nach der Messung: 25,5 mm

Demnach beurteilt der Untersucher den Tumor im Durchschnitt um 6,4 mm größer, als sich nach der Messung ergibt.

3.4. Die Stadieneinteilung des Mammakarzinoms

Die Mammakarzinome werden nach dem TNM-System gemäß den Regeln der UICC (Union International Contre Cancer) von 1972 eingeteilt. Dabei bedeutet T - die Größe des Primärtumors, N - das Ausmaß des Lymphknotenbefalls und M - das Vorhandensein von Fernmetastasen.

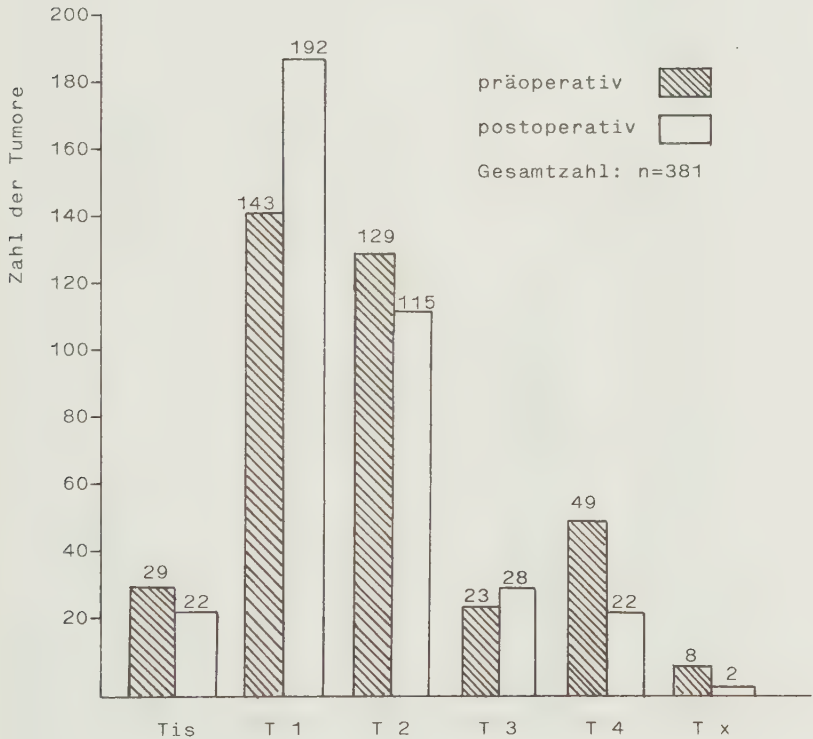
Anhand der TNM-Klassifikation lassen sich dann bestimmte Stadien der Erkrankung festlegen, die im einzelnen unten aufgeführt sind.

Da die präoperative Beurteilung des Tumors und insbesondere der regionären Lymphknoten mit einer gewissen Unsicherheit belastet ist, wird postoperativ anhand der histologischen Untersuchung des Resektionspräparates erneut eine Stadieneinteilung vorgenommen. So vermag man Differenzen zwischen der klinischen Untersuchung und dem pathologisch-anatomischen Befund herauszuarbeiten.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Einteilung der Mammakarzinome unserer Patientinnen nach dem TNM-System und die daraus resultierende Stadieneinteilung. Dabei wird jeweils die präoperative Klassifikation mit der postoperativen verglichen.

Mit Hilfe der unten aufgeführten Kontingenztafeln läßt sich außerdem ermitteln, inwieweit im einzelnen die präoperative Klassifikation des Primärtumors und der regionären Lymphknoten postoperativ bestätigt werden konnte oder nicht.

Figur (3.3) Prä- und postoperative Stadieneinteilung
der Tumoren



Tis: präinvasives Karzinom, intraduktales Karzinom
oder M. Paget der Mamille ohne tastbaren Tumor

T 1: Tumor bis 2 cm Durchmesser

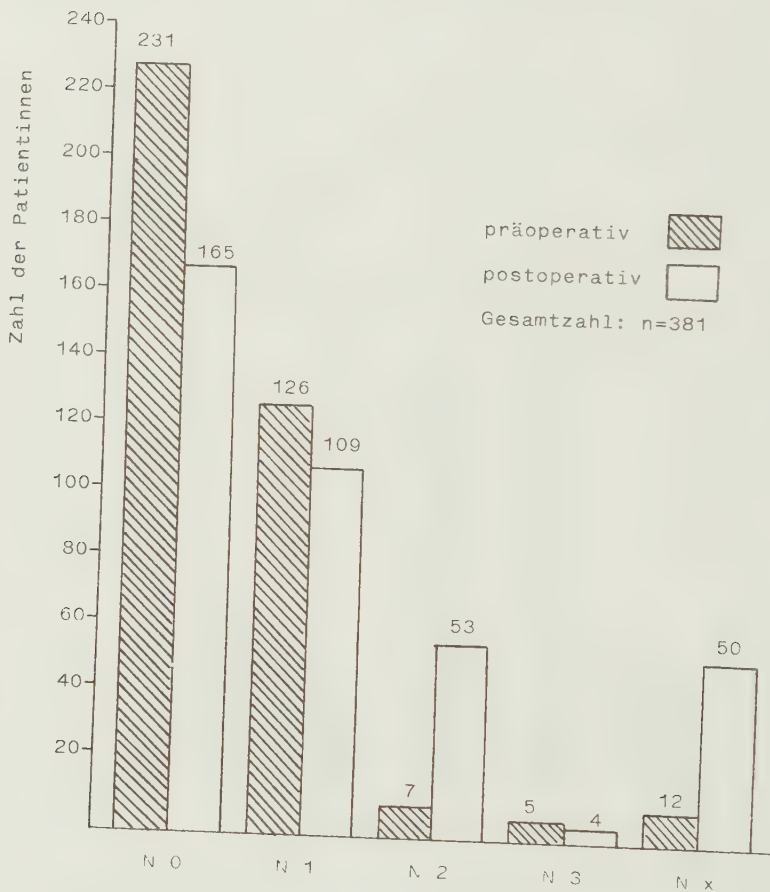
T 2: Tumor größer als 2 cm, aber kleiner oder gleich
5 cm

T 3: Tumor größer als 5 cm

T 4: Tumor jeglicher Größe mit Infiltration in die
Brustwand oder die Haut

T x: Stadieneinteilung des Tumors nicht möglich

Figur (3.4) Prä- und postoperative Stadieneinteilung der Lymphknoten



N 0 : keine verdächtigen homolateralen axillären Lymphknoten tastbar

N 1 : bewegliche homolaterale axilläre Lymphknoten tastbar, die verdächtig erscheinen

N 2 : homolaterale axilläre Lymphknoten, die untereinander verbacken oder fixiert sind

N 3 : homolaterale supra- oder infraclaviculäre Lymphknoten befallen

N X : keine Aussage über die Lymphknoten möglich

Tabelle 3.4.1. Prä- und postoperative Stadieneinteilung der Fernmetastasierung

Stadium	präoperativ		postoperativ	
	Anzahl	%	Anzahl	%
M 0	12	3,1	361	94,8
M 1	12	3,1	20	5,2
M x	357	93,8	-	-
Gesamtzahl	381	100,0	381	100,0

M 0: Kein Anhalt für Fernmetastasen

M 1: Fernmetastasen vorhanden

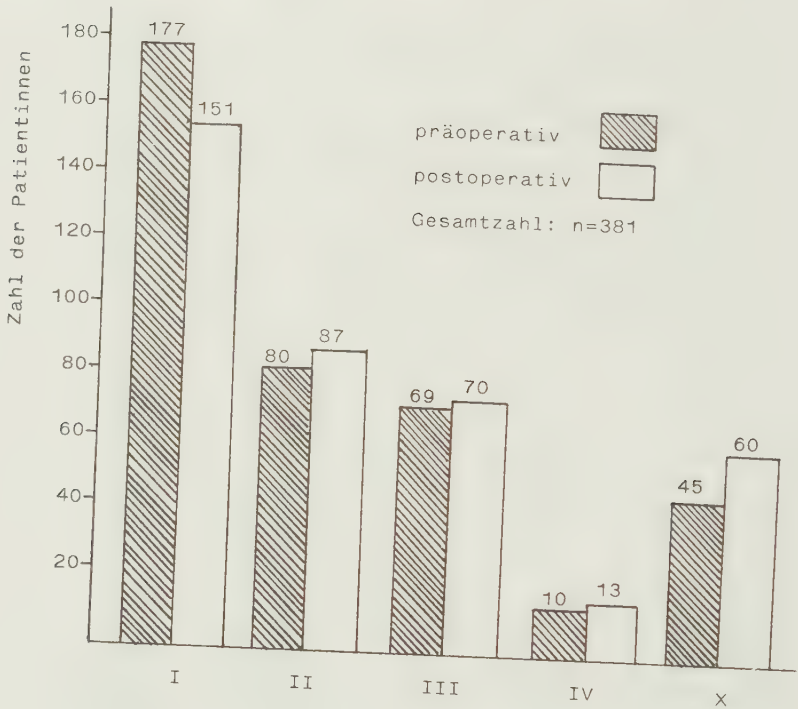
M x: Keine Beurteilung der Fernmetastasierung

In den meisten Fällen war präoperativ eine Beurteilung der Fernmetastasierung nicht möglich, da die dazu notwendigen Untersuchungen erst postoperativ veranlaßt wurden.

Bei zwölf Patientinnen (3,1%) waren bereits vor der Operation Fernmetastasen bekannt, bei weiteren zwölf galt präoperativ das Stadium M 0 als gesichert.

Postoperativ fand man in 20 Fällen (5,2%) Fernmetastasen, 361 Patientinnen (94,8%) teilte man dem Stadium M 0 zu.

Figur (3.5) Prä- und postoperative Stadieneinteilung
der Tumoren



Stadium I : T 1-2, N 0, M 0

Stadium II : T 1-2, N 1, M 0

Stadium III : T 1-2, N 2-3, M 0; T 3-4, N 0-3, M 0

Stadium IV : T 1-4, N 0-3, M 1

Stadium X : Tumoren, die nicht in die obige Klassifikation einzuordnen sind (Tis, T X, N X, M X)

Tabelle 3.4.2. Vergleich der prä- und postoperativen Klassifikation des Primärtumors

post. präop.	pTis	pT 1	pT 2	pT 3	pT 4	pT X	Summe präop.
Tis	15	14	0	0	0	0	29
T 1	3	121	17	1	1	0	143
T 2	4	49	66	9	0	1	129
T 3	0	2	10	10	0	1	23
T 4	0	3	17	8	21	0	49
Summe po.	22	189	110	28	22	2	373

Nur die Tumoren können in diesem Vergleich berücksichtigt werden, die auch präoperativ klassifiziert wurden (n=373).

Vor und nach der Operation zum gleichen Ergebnis kam man in 233 Fällen (62,5%).

Von 22 Tumoren der Klasse Tis waren 15 (68,2%) auch präoperativ so klassifiziert, sieben mal (=31,8%) hatte man ein anderes Stadium angegeben.

Vor und nach der Operation gleichermaßen in die Klasse T 1 eingeteilt waren 121 von 189 Tumoren (64,0%); in 14 Fällen (7,4%) hatte man präoperativ die Klasse Tis vermutet, 49 mal (=25,9%) die Klasse T 2, zwei mal (=1,0%) die Klasse T 3 und drei mal (=1,6%) die Klasse T 4.

Dem Stadium T 2 rechnete man postoperativ 110 Tumoren zu; 17 dieser Karzinome (15,5%) hatte man präoperativ kleiner, 27 (24,5%) größer eingeschätzt; übereinstimmend als T 2 eingestuft waren 66 Tumoren (60,0%).

Über fünf Zentimeter groß (T 3) waren 28 Tumoren. In zehn Fällen (=35,7%) stimmte die prä- und postoperative Klassifizierung überein, zehn mal (=35,7%) war die Größe des Tumors der Operation kleiner, acht mal (=28,6%) größer angegeben.

In der Klasse T 4 fanden sich postoperativ 22 Tumoren, präoperativ hingegen hatte man 49 so eingestuft.

Tabelle 3.4.3. Vergleich der prä- und postoperativen Klassifikation der Lymphknoten

post. präop.	pN 0	pN 1	pN 2	pN 3	pN X	Summe präop.
N 0	128	52	14	0	37	231
N 1	31	50	37	0	8	126
N 2	0	3	2	0	2	7
N 3	0	0	0	4	1	5
Summe po.	159	105	53	4	48	369

In 369 Fällen hatte man eine Aussage über den Lymphknotenstatus gemacht, die 184 mal (=49,9%) auch postoperativ bestätigt werden konnte. Eine falsch positive präoperative Beurteilung der Lymphknoten fand sich bei 8,4% der Patientinnen, eine falsch negative bei 19,5%.

Frei von Lymphknotenmetastasen waren 159 Frauen, vor der Operation hatte man dies viel öfter - bei 231 Patientinnen - angenommen.

Bei 105 Patientinnen wurde postoperativ ein Stadium N 1 festgestellt, 50 mal (=47,6%) hatte man dies auch präoperativ angenommen, 52 mal (=49,5%) jedoch hatte man die Lymphknoten irrtümlich als frei von Tumorabsiedlungen beurteilt.

In der Klasse N 2 findet sich nur in 2 von 53 Fällen (3,8%) eine Übereinstimmung zwischen prä- und postoperativer Beurteilung. Vor der Operation wurden die Lymphknoten 14 mal (=26,4%) als nicht befallen betrachtet, 37 mal (=69,8%) zwar als befallen, aber nicht als fixiert oder verbacken eingeschätzt.

Der bei vier Patientinnen vor der Operation festgestellte Befall supra- oder infraclaviculären Lymphknoten konnte auch nach der Operation bestätigt werden.

In 48 Fällen - oben postoperativ als N X eingestuft - hatte man bei der Operation die Lymphknoten nicht entfernt.

Tabelle 3.4.4. Vergleich der prä- und postoperativen Stadieneinteilung der Erkrankung

post. präop.	I	II	III	IV	X	Summe präop.
I	104	38	14	0	21	177
II	26	23	24	2	5	80
III	3	19	32	4	11	69
IV	0	0	0	6	4	10
Summe po.	133	80	70	12	41	336

Bei 336 Patientinnen konnte präoperativ das Stadium der Erkrankung festgelegt werden; 184 mal (=54,8%) entsprach es dem nach der Operation bestimmten.

Präoperativ ordnete man 177 Patientinnen dem Stadium I zu, postoperativ 133. In 104 von 133 Fällen (78,2%) stimmte die präoperative Beurteilung mit der postoperativen überein, in 73 Fällen mußten die vor der Operation als Stadium I bezeichneten Tumore einem anderen Stadium zugeteilt werden.

Die Anzahl der dem Stadium II zugeordneten Tumore betrug prä- und postoperativ 80; identisch klassifiziert waren jedoch nur 23 von 80 (28,8%). In 38 Fällen (47,5%) hatte man präoperativ ein Stadium I angenommen, 19 mal (=23,8%) ein Stadium III.

Bei 70 Patientinnen fand sich ein Stadium III, das in 32 Fällen (45,7%) auch präoperativ richtig beurteilt wurde. 14 mal (=20,0%) hatte man den Tumor vor der Operation irrtümlich als Stadium I, 24 mal (=34,3%) als Stadium II bezeichnet.

Eine Einstufung in das Stadium IV wurde vor der Operation 10 mal, nachher 12 mal vorgenommen. Dabei stimmte in sechs Fällen die prä- und postoperative Stadieneinteilung überein, in weiteren sechs Fällen hatte man zuerst ein Stadium II oder III angenommen.

4. Die Diagnostik des Mammakarzinoms

Neben der klinischen Untersuchung kamen als diagnostische Verfahren hauptsächlich die Mammografie und die Punktionszytologie zur Anwendung.

Eine Ultraschalluntersuchung wurde bei drei, eine Galaktografie bei sechs Patientinnen gemacht, wobei jedesmal der Verdacht auf das Vorliegen eines Mammakarzinoms geäußert wurde.

Bei 103 Patientinnen hatte man vor der Operation eine Biopsie des verdächtigen Bezirkes, bei sieben eine Milchgangsresektion nach Urban vorgenommen.

4.1. Die Treffsicherheit der Mammografie, der Zytologie und der klinischen Untersuchung

Inwieweit die Untersuchungsergebnisse der einzelnen diagnostischen Verfahren mit der histologischen Beurteilung des Operationspräparates übereinstimmen, zeigt die folgende Tabelle.

Dabei wurden als "richtig positiv" nur diejenigen Ergebnisse gewertet, bei denen entweder der Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoms geäußert wurde oder man wegen eines unklaren Befundes zur Probeexcision geraten hatte.

Insgesamt wurden 810 Untersuchungen der Brust durchgeführt, die 766 mal einen unklaren oder verdächtigen Befund ergaben, der abklärungsbedürftig war; 44 mal beurteilte man die Brust als unauffällig.

Die höchste Treffsicherheit hatte bei uns die Mammografie; sie ergab 336 mal - in 97,6% der Untersuchungen - einen Hinweis. Damit übertraf sie die klinische Untersuchung, die 352 mal (=92,7%) ein richtig positives Ergebnis lieferte.

Die Punktionszytologie lässt sich in ihrer diagnostischen Wertigkeit im Vergleich zu den beiden obengenannten Verfahren nicht sicher beurteilen, da sie viel seltener - bei 86 Patientinnen - angewandt wurde. Maligne Zellen enthielten 90,7% der angefertigten Präparate, 9,3% waren unverdächtig.

Tabelle 4.1.1. Vergleich der Untersuchungsergebnisse bei den verschiedenen diagnostischen Verfahren

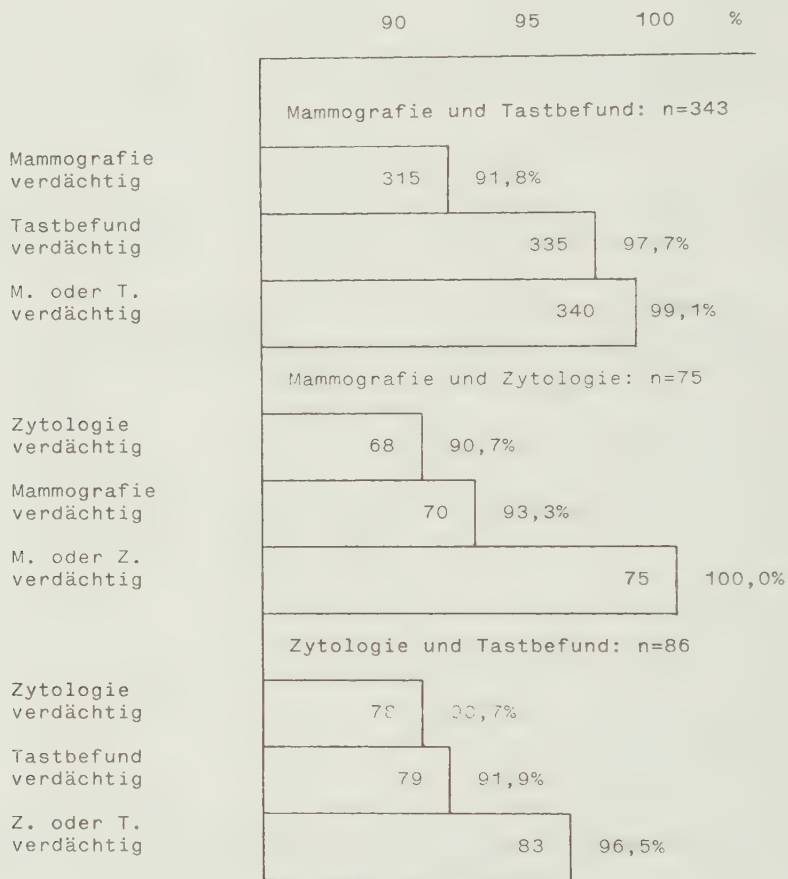
Diagnostik	richtig positiv		falsch negativ		Summe (100%)
	Anzahl	%	Anzahl	%	
Tastbefund	352	92,7	28	7,3	380
Mammografie	336	97,6	8	2,4	344
Zytologie	78	90,7	8	9,3	86
Summe	766	94,6	44	5,4	810

4.2. Dipeldiagnostik

Wendet man bei der Untersuchung der Brust gleichzeitig zwei verschiedene diagnostische Verfahren an, so erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einen vorhandenen Tumor zu entdecken.

Die folgende Graphik zeigt, inwieweit sich die Treffsicherheit der Diagnostik durch die Kombination von zwei Untersuchungsmethoden steigern lässt. Dabei gibt 'n' jeweils die Zahl der Frauen an, bei denen zwei Untersuchungsbefunde vorlagen.

Figur (4.1) Treffsicherheit der Diagnostik bei Kombination zweier Untersuchungsmethoden



Mit der Kombination von Mammografie und klinischer Untersuchung (n=343) konnte eine Treffsicherheit von 99,1% erreicht werden.

Wurde neben der Punktionszytologie gleichzeitig eine Mammografie angefertigt (n=75), so erhöhte sich die Treffsicherheit auf 100%; in Kombination mit der klinischen Untersuchung (n=86) lag sie bei 96,5%.

4.3. Diagnostik und Tumorstadium

Ob ein Tumor durch Diagnostik überhaupt entdeckt werden kann, hängt unter anderem von seiner Größe und seiner Lokalisation innerhalb der Brustdrüse ab. So sind kleine Tumoren schlecht zu tasten und auch bei Punktion leicht zu verfehlen.

Zwischen Tumorstadium und diagnostischer Beurteilung ergab sich folgender Zusammenhang:

Tabelle 4.3.1. Diagnostische Beurteilung der Tumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Stadium	Mammografie		Tastbefund		Zytologie	
	positiv	negat.	positiv	negat.	positiv	negat.
pTis	17	3	17	5	6	-
pT 1	177	4	169	23	40	5
pT 2	107	1	114	-	23	3
pT 3	23	-	28	-	7	-
pT 4	11	-	22	-	2	-
pT X	1	-	2	-	-	-
Summe	336	8	352	28	78	8

Bei Karzinomen mit einem Durchmesser bis zu zwei Zentimeter ergab die Mammografie in 96,5% der Untersuchungen (194 mal) ein richtig positives Ergebnis - Verdacht auf Karzinom - die Palpation hingegen nur in 86,9% (186 mal). Somit weist die Mammografie besonders bei kleinen Tumoren eine höhere Treffsicherheit als die klinische Untersuchung auf.

Die Punktionszytologie hatte bei Karzinomen dieser Größe in 88,9% (40 mal) ein Karzinom diagnostiziert.

5. Die Behandlung des primären Mammakarzinoms

In dem vorliegenden Untersuchungszeitraum (1973 - 1979) ging man bei der Behandlung des primären Mammakarzinoms folgendermaßen vor:

Zuerst operierte man die Patientin, wobei möglichst eine Ablatio mammae mit Ausräumung der axillären Lymphknoten angestrebt wurde.

Nach der histologischen Untersuchung des Resektionspräparates erfolgte dann die Festlegung des weiteren Therapiekonzeptes.

Hatte das Karzinom einen Durchmesser von mehr als zehn Millimetern, so schloß sich in der Regel an die Operation eine lokale Strahlenbehandlung an.

Als systemisch wirksame Behandlungsformen kamen die adjuvante Hormontherapie und - seit 1978 - auch die adjuvante Chemotherapie mit zytostatisch wirksamen Medikamenten zur Anwendung.

Nur wenige Karzinome, meist in einem weit fortgeschrittenen Stadium, erhielten präoperativ eine Bestrahlung.

Tabelle 5.0.1. Häufigkeit der verschiedenen Behandlungen

Behandlungsform	Anzahl	Prozent
präoperative Bestrahlung	9	2,4
Operation	381	100,0
Nachbestrahlung	299	78,5
adjuvante Hormonbehandlung	27	7,1
adjuvante Chemotherapie	30	7,9

Gesamtzahl: 381=100%

5.1. Die operative Behandlung

Das bei uns am häufigsten angewandte operative Verfahren war die erweiterte Mastektomie mit Ausräumung der axillären Lymphknoten (299 = 78,5%). Bei 25 Patientinnen mußte zusätzlich ein Teil der Pektoralismuskulatur entfernt werden, weil das Karzinom bereits die Brustwand infiltriert hatte.

Eine einfache Ablatio mammae wurde bei 40 Patientinnen vorgenommen, wobei es sich fast ausschließlich um ältere Frauen mit eingeschränkter Operationsfähigkeit handelte.

In 17 Fällen wurde nur der Tumor selbst exzidiert.

Tabelle 5.1.1. Operationsmodus und Durchschnittsalter der Patientinnen (in Jahren)

Operationsverfahren	Anzahl	%	Alter ($\bar{x}$)
Tumorektomie	17	4,5	56,8
einfache Ablatio	40	10,4	75,8
Abl. mit Axillarevision	299	78,5	56,2
Abl. mit Axillarevision und part. Muskelentfernung	25	6,6	56,1
Gesamtzahl	381	100,0	58,3

Bei 31 von 381 Patientinnen (8,1%) war der postoperative Verlauf mit - meist leichten - Komplikationen behaftet, die in der folgenden Tabelle zusammengestellt sind:

Tabelle 5.1.2. Postoperative Komplikationen

Komplikation	Anzahl
Nachblutung	4
Fieber	2
Lungenembolie	1
Armödem	3
Serom	24
Gesamtzahl	34

5.2. Strahlentherapie

Insgesamt bekamen 300 von 381 Patientinnen (78,7%) eine Behandlung mit Strahlen.

Eine präoperative Bestrahlung erhielten neun Patientinnen, die alle ein weit fortgeschrittenes zum Teil exulzeriertes Mammakarzinom aufwiesen; acht dieser Frauen bestrahlte man zusätzlich auch nach der Operation.

Postoperativ wurden 299 Frauen (78,5%) bestrahlt, wobei das Bestrahlungsgebiet aus einem Brust- und einem Halsfeld bestand. Die Brustwand erhielt im Mittel eine Gesamtdosis von 41,6 Gray, das Halsfeld 39,7 Gray.

Strahlenkomplikationen, wie eine Strahlenpneumonie oder eine überschießende lokale Hautreaktion traten je einmal auf.

Die Patientinnen, die postoperativ bestrahlt wurden, wiesen im einzelnen folgende Tumorstadien auf:

Tabelle 5.2.1. Strahlenbehandlung und Tumorstadium

Stadium	Strahlenbehandlung				Summe (100%)
	ja	%	nein	%	
pTis	1	4,5	21	95,5	22
pT 1	147	76,6	45	23,4	192
pT 2	109	94,8	6	5,2	115
pT 3	27	96,4	1	3,6	28
pT 4	14	63,6	8	36,4	22
pT X	1	50,0	1	50,0	2
Summe	299	78,5%	82	21,5%	381

Je größer der Tumor war, desto häufiger wurde nachbestrahlt. Bei einem Karzinomdurchmesser über zwei Zentimeter erhielten fast alle Patientinnen eine Radiotherapie.

Zwischen dem Lymphknotenstatus und der Häufigkeit einer Behandlung mit Strahlen bestand folgende Beziehung:

Tabelle 5.2.2. Strahlenbehandlung und Lymphknotenstatus

LK-Status	Strahlentherapie				Summe (100%)
	ja	%	nein	%	
pN 0	118	71,5	47	28,5	165
pN 1	100	91,7	9	8,3	109
pN 2	50	94,3	3	5,7	53
pN 3	4	100,0	-	-	4
pN X	27	54,0	23	46,0	50
Summe	299	78,5	82	21,5	381

Eine mögliche Spätfolge der Strahlenbehandlung ist die Entwicklung eines Armödems. Insgesamt klagten 66 von 381 Patientinnen (17,3%) über eine Schwellung des Armes. Untersucht man, inwieweit sie bestrahlt wurden, so ergibt sich folgender Zusammenhang:

Tabelle 5.2.3. Strahlenbehandlung und Armödem

Behandlungsart	Anzahl (100%)	davon m. Armödem	%
prä- oder postoperative Strahlenbehandlung	300	60	20,0
keine Strahlenbehandlung	81	6	7,4
Gesamtzahl	381	66	17,3

5.3. Die adjuvante Hormonbehandlung

Adjuvant mit Hormonen ließen sich 27 Patientinnen behandeln (7,1%). Die meisten (25) nahmen das Antiöstrogen Tamoxifen (Nolvadex) in einer Dosierung von 20mg/die ein. Eine Patientin wurde mit dem Androgen Masterid therapiert, eine andere bekam Östrogene.

Die mittlere Behandlungsdauer betrug 9,2 Monate (Minimum: 1 Monat, Maximum: 24 Monate).

5.4. Die adjuvante Chemotherapie

Die Therapie des Mammakarzinoms mit Zytostatika ist an der I. Frauenklinik der Universität München erst seit 1978 eingeführt. Daher konnten nur wenige Patientinnen des vorliegenden Patientengutes aus den Jahren 1973-1979 einer solchen Therapie zugeführt werden.

Insgesamt erhielten 30 Frauen (7,9%) eine Chemotherapie, 27 mit dem von Bonnadonna et al. (13) entwickelten CMF-Schema, drei eine andere Zytostatikakombination.

Die nach Bonnadonna behandelten Patientinnen bekamen eine Kombination aus Cyclophosphamid (Endoxan), Methotrexat und 5-Fluor-Uracil in einer Dosierung, die sich nach der individuellen Körperoberfläche richtet. Insgesamt waren zwölf Therapiezyklen vorgesehen, die sich alle 29 Tage wiederholen sollten.

Ein Zyklus verlief wie folgt:

Tag 1 - 14:	Cyclophosphamid	100 mg/m ²	p.o.
Tag 1 und 8:	Methotrexat	40 mg/m ²	i.v.
Tag 1 und 8:	5-Fluor-Uracil	600 mg/m ²	i.v.

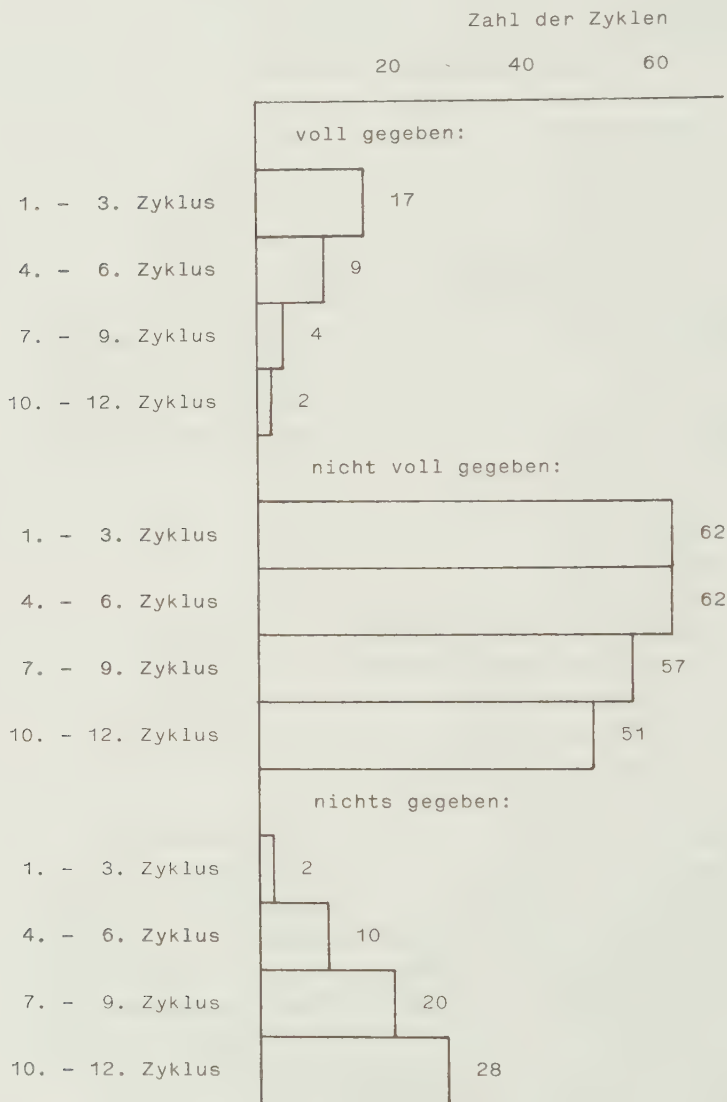
Wiederholung alle 29 Tage

Inwieweit diese Dosierung eingehalten werden kann, richtet sich in erster Linie nach dem Allgemeinzustand der Patientin und den hämatologischen Laborwerten, insbesondere der Leukozytenzahl und der Thrombozytenzahl.

Die folgende Tabelle soll einen Überblick darüber geben, wie oft die Zytostatikatherapie mit CMF konsequent durchgeführt werden konnte. Dabei werteten wir einen Zyklus dann als "voll gegeben", wenn die Patientin mehr als 85% der für sie errechneten Medikation eines Zyklus erhalten hatte.

Im Durchschnitt erhielten die Patientinnen 69,3% der für sie ermittelten CMF-Dosis.

Tabelle 5.4.1. Dosierung der Zytostatika in den einzelnen Zyklen (jeweils drei Zyklen zusammengefaßt)



Gesamtzahl der nach dem CMF-Schema behandelten Patientinnen: n = 27

6. Die histologische Untersuchung

Erst auf Grund des Ergebnisses der pathohistologischen Untersuchung des Operationspräparates kann man versuchen, eine Prognose über den weiteren Verlauf der Erkrankung zu stellen und das Risiko eines späteren Rezidivs abzuschätzen. Anhand dieser Beurteilung läßt sich dann die für die Patientin geeignetste Form der Behandlung festlegen.

Bei der Aufarbeitung des Resektionspräparates kommt der Beantwortung folgender Fragen eine wesentliche Bedeutung zu:

- wie groß ist der Tumor
- konnte er im Gesunden entfernt werden
- handelt es sich um ein invasives Karzinom oder nicht
- welcher spezielle histologische Typ liegt vor
- welcher Art ist das Tumorwachstum
- ist das Karzinom in Lymph- oder Blutgefäße eingebrochen
- wieviele Lymphknoten sind entfernt und inwieweit sind sie vom Karzinom infiltriert
- welches Ausmaß hat die Lymphknoteninfiltration

Mit der Größe des Primärtumors und der Zahl der befallenen Lymphknoten steigt das Risiko einer späteren Metastasierung. Ebenso gelten ein invasives Wachstum und ein Einbruch in die Blut- oder Lymphgefäße als ein prognostisch ungünstiges Zeichen.

Auch der histologische Typ des Tumors ist für den Verlauf der Erkrankung von Bedeutung; so zeichnet sich beispielsweise das inflammatorische Karzinom durch eine besonders hohe Metastasierungsrate aus.

Ist der Primärtumor sehr klein und sind keine Lymphknotenmetastasen nachweisbar, so kann nach der Operation auf eine weitere Behandlung verzichtet werden. Handelt es sich dagegen um ein größeres Karzinom oder sind sogar am Rand des Resektates noch Tumorzellen nachweisbar, so wird postoperativ eine Strahlenbehandlung notwendig.

6.1. Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung

Bevor die Brust entfernt wird, kann man die vor der Operation gestellte Diagnose mit Hilfe einer Schnellschnittuntersuchung verdächtigen Gewebes intraoperativ noch einmal absichern.

Bei 282 von 381 Patientinnen (74,0%) wurde von dieser Möglichkeit der Untersuchung Gebrauch gemacht.

Tabelle 6.1.1. Ergebnisse der Schnellschnittuntersuchung

Karzinomnachweis	Anzahl
positiv	280
fraglich positiv	1
negativ	1
Gesamtzahl	282

In 280 Präparaten (99,3%) konnte ein Karzinom nachgewiesen werden, einmal war man sich über die Dignität des Gewebes nicht ganz sicher und stufte den Befund als fraglich positiv ein, in einem anderen Fall konnten keine Karzinomanteile in dem entnommenen Gewebe gefunden werden.

6.2. Die Beurteilung des Mammaresektionspräparates

Bei 364 von 381 Patientinnen (95,5%) hatte man die Brust operativ entfernt. Die histologische Untersuchung der Randbezirke des Mammaresektionspräparates ergab folgenden Befund:

Tabelle 6.2.1. Beurteilung des Mammaresektionspräparates

Beurteilung	Anzahl	Prozent
im Gesunden entfernt	318	87,3
nicht sicher im Gesunden entfernt	17	4,7
nicht im Gesunden entfernt	28	7,7
keine Angabe	1	0,3
Gesamtzahl	364	100,0

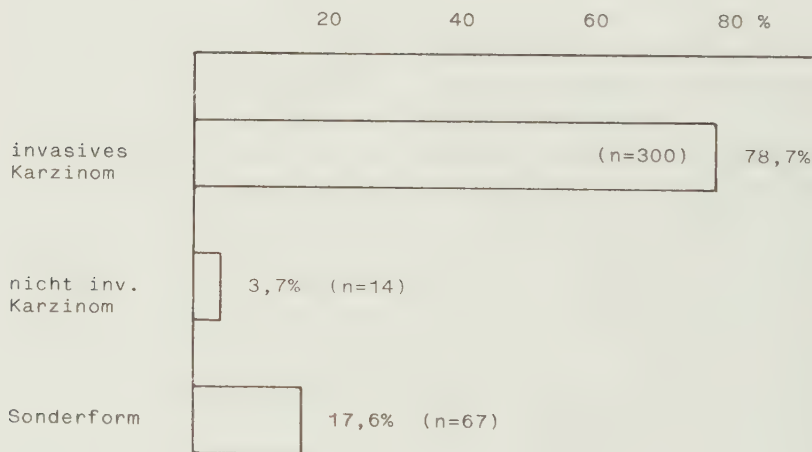
In den meisten Fällen (n=318) war das Karzinom nicht bis an den Rand des Resektionspräparates vorgedrungen und der Tumor konnte so "im Gesunden" entfernt werden. Bei 17 Patientinnen war man sich dessen nicht sicher. In 28 Fällen hatte der Tumor den Rand des Präparates erreicht oder brach mit ihm ab.

6.3. Die histologische Einteilung der Tumoren

Bei der histologischen Untersuchung der Resektionspräparate kam man zu folgenden Ergebnissen:

Die meisten Patientinnen (n=300) wiesen ein invasives Karzinom auf. Ein nicht invasives intraduktales oder lobuläres Karzinom fand sich in 14 Fällen. Histologische Sonderformen, wie zum Beispiel ein muzinöses, ein tubuläres oder ein Paget-Karzinom, kamen 67 mal vor.

Figur (6.1) Histologie der Tumoren



Gesamtzahl: n = 381

Die spezielle histologische Einteilung der Tumoren zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 6.3.1. Spezielle Histologie

Histologie	Anzahl	Prozent
nicht invasiv intraduktal	8	2,1
nicht invasiv intralobär	6	1,6
invasiv szirrhös	141	37,0
invasiv anaplastisch	58	15,2
invasiv solid	25	6,6
invasiv lobulär	12	3,1
invasiv ohne nähere Angabe	64	16,8
tubuläres Karzinom	22	5,8
muzinöses Karzinom	20	5,2
medulläres Karzinom	7	1,8
papilläres Karzinom	3	0,8
inflammatorisches Karzinom	1	0,3
Sarkom	1	0,3
Paget-Karzinom	13	3,4
Gesamtzahl	381	100,0

Das invasiv szirrhöse Karzinom war der mit Abstand am häufigsten vorkommende histologische Typ (n=141). Läßt man die Karzinome ohne nähere Angabe zur Art des Tumors (n=64) unberücksichtigt, so folgt an zweiter Stelle das invasiv anaplastische Karzinom (n=58).

Fast ebenso häufig wie ein invasiv solides Karzinom (n=25), trat ein tubuläres (n=22) oder muzinöses Karzinom (n=20) auf. Nicht invasive Karzinome fanden sich in 14 Präparaten, Paget-Karzinome bei 13 und invasiv solide Karzinome bei 12 Untersuchungen.

Zu den selten vorkommenden Karzinomformen sind das medulläre (n=7), das papilläre (n=3) und das inflammatorische Karzinom (n=1) zu rechnen. Auch ein Sarkom kam nur einmal vor.

6.4. Art des Tumorwachstums

Mehr als die Hälfte der Karzinome (53,5%) breitete sich in Form von feinsten Zellausläufern in die Peripherie aus. In 99 Resektionspräparaten (26,0%) fand man ein multilokulär entstandenes Mammakarzinom.

169 Tumore (44,4%) waren bereits in Lymphgefäße, 29 (7,6%) in Blutgefäße eingebrochen.

Nur in 27 Präparaten (7,1%) war eine stärkere Reaktion des Stromas im Zentrum des Tumors zu beobachten; an der Tumorfrente war dies 45 mal (11,8%) nachweisbar.

Tabelle 6.4.1. Art des Tumorwachstums

Tumorwachstum	Anzahl	Prozent
dissoziierendes Wachstum	204	53,5
multifokales Wachstum	99	26,0
Lymphgefäßeinbruch	169	44,4
Blutgefäßeinbruch	29	7,6

Gesamtzahl: 381=100%

Tabelle 6.4.2. Stromareaktion

Stromareaktion	im Zentrum		an der Front	
	Anzahl	%	Anzahl	%
keine Reaktion	286	75,1	247	64,8
schwache Reakt.	68	17,8	89	23,4
starke Reaktion	27	7,1	45	11,8

Gesamtzahl

381

100,0

381

100,0

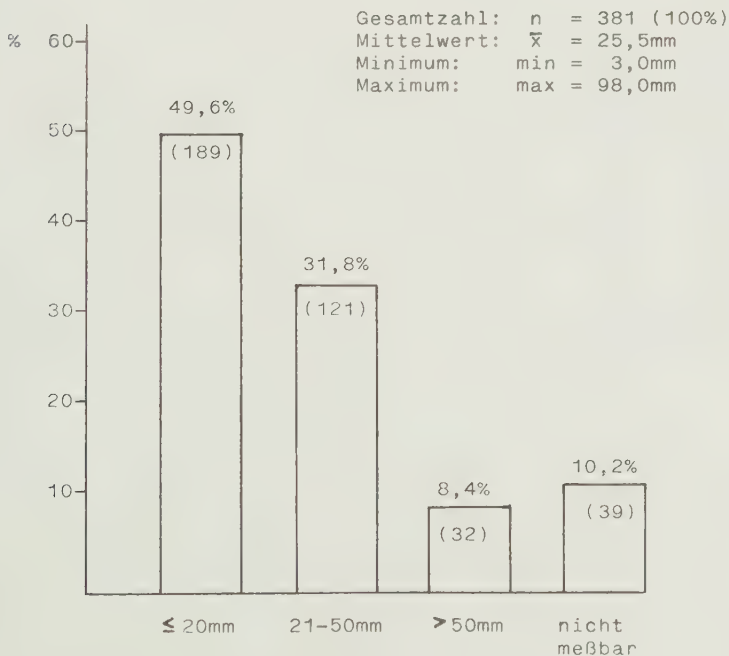
6.5. Die Tumormetrie

Die Messung des Tumordurchmessers ist sowohl für die postoperative Stadieneinteilung als auch für die Abschätzung des Risikos eines späteren Rezidivs von Bedeutung.

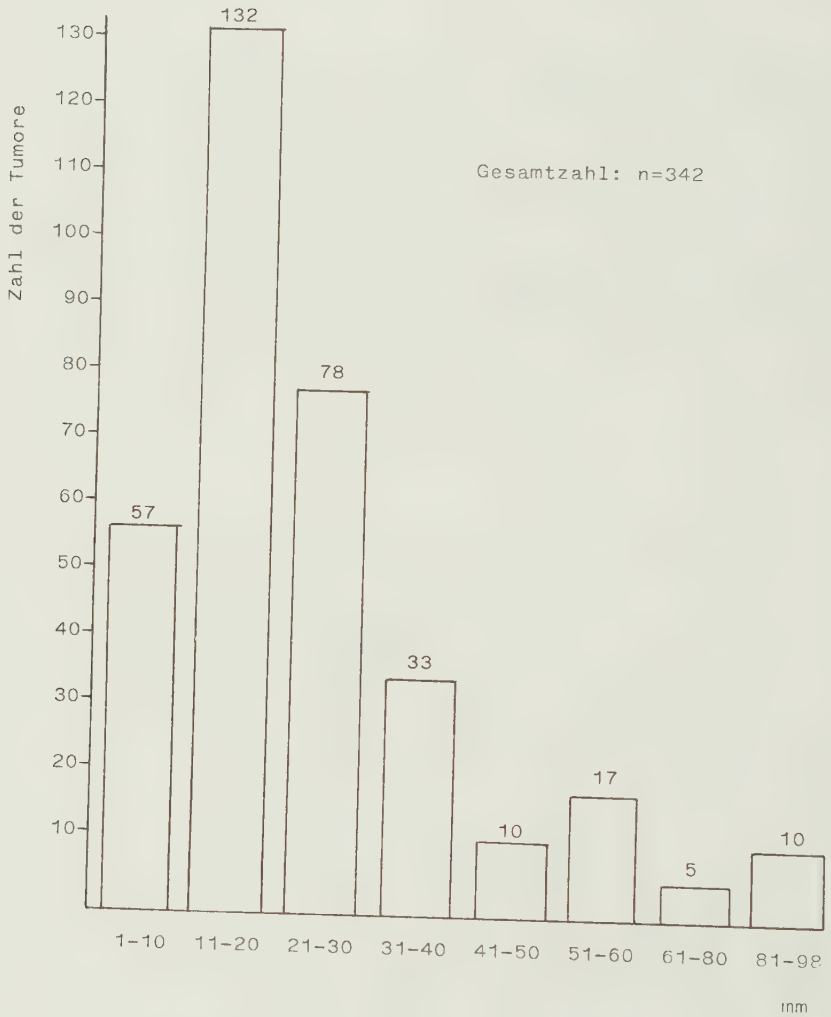
In unserem Kollektiv (n=381) fand sich bei 189 Patientinnen (49,6%) ein Tumor des Stadiums T 1 (≤ 20 mm), bei 121 (31,8%) ein Tumor des Stadiums T 2, das heißt zwischen 21mm und 50mm groß. Einen Durchmesser von mehr als 50mm - Stadium T 3 oder T 4 - wiesen 32 Karzinome (8,4%) auf.

Bei 39 Patientinnen (10,2%) konnte die Größe des Primärtumors nicht bestimmt werden, weil es sich beispielsweise um ein Stadium Tis oder um einen disseminiert wachsenden Tumor handelte.

Figur (6.2) Tumormetrie



Figur (6.3) Durchmesser der Tumore histolog. Präparat

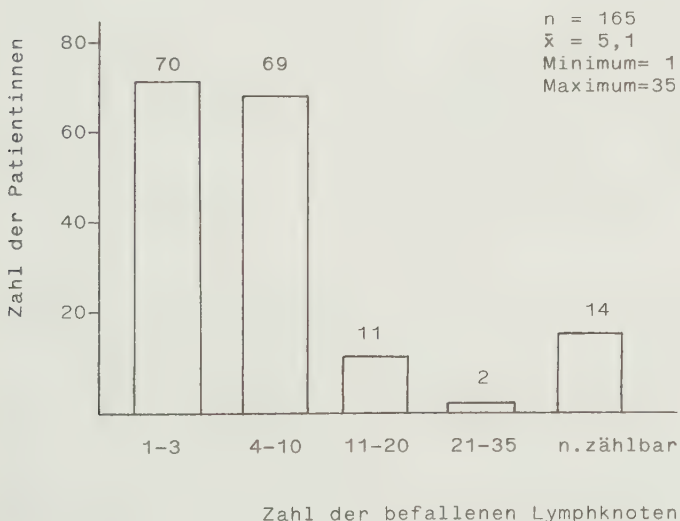


6.6. Die Histologie der entfernten Lymphknoten

Die axillären Lymphknoten wurden bei 331 von 381 Patientinnen (86,9%) entfernt. Im Mittel enthielt das Resektionspräparat acht Lymphknoten. Bei 165 Patientinnen (50,1%) waren die entfernten axillären Lymphknoten vom Karzinom infiltriert. In vierzehn Präparaten konnte die Zahl der befallenen Lymphknoten nicht bestimmt werden, da das Gewebe diffus vom Karzinom durchsetzt war.

Teilt man die Patientinnen ja nach Anzahl der befallenen Lymphknoten in verschiedene Klassen ein, so ergibt sich folgende Verteilung:

Figur (6.4) Zahl der befallenen Lymphknoten



Neben der Anzahl der befallenen Lymphknoten spielt auch das Ausmaß der Infiltration für die Prognose des weiteren Krankheitsverlaufes eine Rolle.

Im Bereich der Randsinus der Lymphknoten fanden sich in 21 von 331 Präparaten (6,3%) Tumorzellen. Mikrometastasen waren in 37 Präparaten (11,2%), Makrometastasen in 140 (42,3%) festzustellen. In 66 Fällen (19,9%) hatte das Karzinom die Lymphknotenkapsel bereits durchbrochen.

Tabelle 6.6.1 Art des Lymphknotenbefalls

Art	Anzahl	Prozent
LK-Randsinusbefall	21	6,3
Mikrometastase	37	11,2
Makrometastase	140	42,3
Perinoduläres Tumorstadium	66	19,9

Zahl der Frauen mit LK-Entfernung: n=331 (100%)

Untersucht man den Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Karzinoms innerhalb des Brustdrüsenkörpers und der Metastasierung in die regionalen Lymphknoten, so ergibt sich die unten angegebene Häufigkeitsverteilung.

Dabei konnten nur die Patientinnen berücksichtigt werden, bei denen man die Lymphknoten entfernt und histologisch untersucht hatte.

Tabelle 6.6.2 Lokalisation des Primärtumors innerhalb der Brustdrüse und Lymphknotenbefall

Lokalisation	Zahl der Karzinome Anzahl (100%)	davon mit Lymphknotenbefall	
		Anzahl	Prozent
oben außen	144	66	45,8
unten außen	37	24	64,9
oben innen	38	15	39,5
unten innen	21	6	28,6
zentral	30	11	36,7
mehrere Quad.	58	42	72,4
keine Angaben	3	1	-
Summe	331	165	

Faßt man die Lokalisationen in den beiden äußeren Quadranten zusammen, dann weisen 90 von 181 dort entstandenen Tumoren (49,7%) Metastasen in den regionalen Lymphknoten auf. Trat das Karzinom in einem der beiden inneren Quadranten auf - 59 mal - so fand sich in 21 Fällen (35,6%) eine Aussaat in die Lymphknoten. Tumoren, die sich über mehrere Quadranten der Brust ausdehnten, hatten in 72,4% der Fälle auch die Lymphknoten infiltriert.

7. Verlauf der Erkrankung

Nach der Primärbehandlung des Tumors sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Patientinnen vorgesehen um möglichst frühzeitig eine etwaige Metastasierung zu erkennen.

In unserem Hause werden die Patientinnen sechs Wochen nach der Operation zur ersten Nachuntersuchung einbestellt. Die zweite Kontrolle erfolgt dann zwei Monate nach der ersten, alle weiteren in jeweils steigenden Abständen, also nach drei vier, fünf, sechs, sieben, acht, neun, zehn, elf bis zu zwölf Monaten. Ab diesem Zeitpunkt, das heißt sechseinhalb Jahre nach der ersten Untersuchung, kommen die Patientinnen jährlich einmal zur Nachsorge. Zusätzlich zur klinischen Untersuchung sind bei der Patientin vierteljährlich die entsprechenden Laborparameter zu überprüfen und halbjährlich eine Röntgenaufnahme der Lunge anzufertigen. Außerdem sollte jährlich ein Skeletszintigramm, eine Ultraschalluntersuchung der Leber und eine Mammografie der verbliebenen Brust der Patientin gemacht werden.

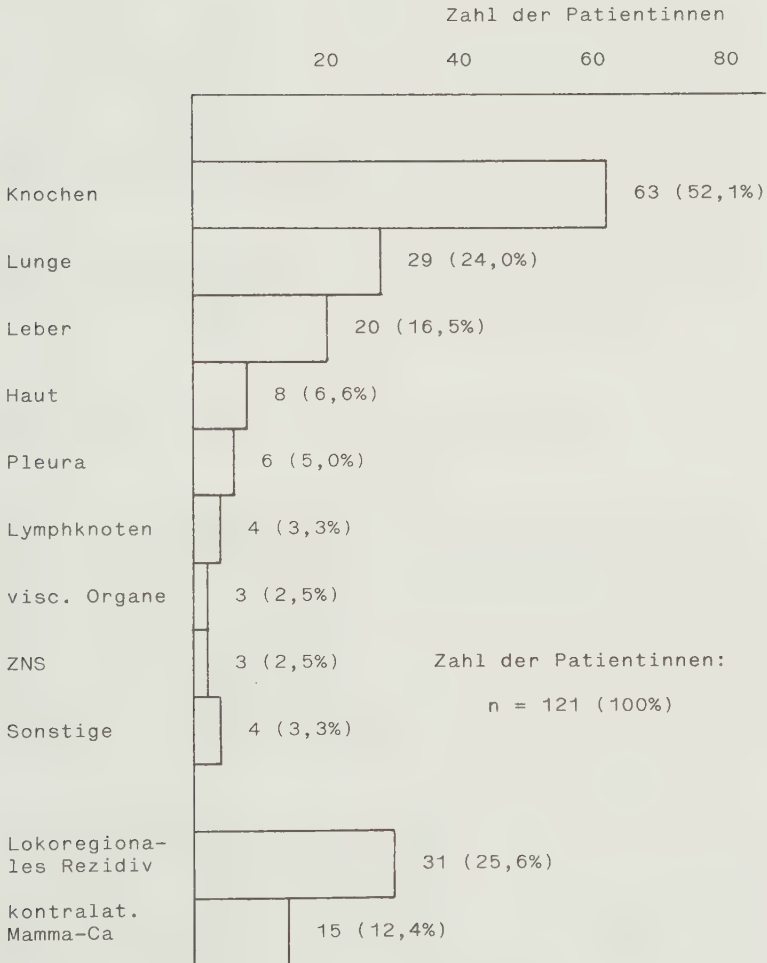
In unserem Patientengut kamen 351 von 381 Frauen (92,1%) ein oder mehrmals postoperativ zur Nachuntersuchung. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 52,7 Monate, maximal 114 Monate.

7.1. Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastase

Fernmetastasen, ein lokoregionales Rezidiv oder ein kontralaterales Mammakarzinom entwickelten 121 (34,5%) der nachuntersuchten Frauen, 230 (65,5%) blieben während der Kontrollzeit rezidivfrei.

In der folgenden Abbildung ist dargestellt, wie häufig die die verschiedenen Lokalisationen bei dem ersten Rezidiv vorkamen.

Figur (7.1) Häufigkeit der verschiedenen Metastasen-
lokalisationen



Bei 52,1% der Patientinnen traten Metastasen im Skelett auf, 25,6% hatten ein lokoregionales Rezidiv, das heißt eine im Bereich des Primärtumors oder der ipsilateralen Axilla gelegene Geschwulst entwickelt. Mit 24% der Fälle stehen die Lungenmetastasen an dritter Stelle der Häufigkeitsskala, es folgen die Lebermetastasen (16,5%) und die Karzinome der kontralateralen Brust (12,4%). In den übrigen aufgeführten Organen treten wesentlich seltener, in 2,5-6,6% der Fälle, Metastasen auf. Unter 'sonstige' sind Lokalisationen, die jeweils einmal vorkamen, wie Orbita, Parotis, Schilddrüse und die Adnexe zusammengefaßt.

Ausschließlich ein lokoregionales Rezidiv fand sich bei 12 Patientinnen (9,9%).

7.2. Behandlung des ersten Rezidivs

Verschiedene Behandlungsformen, deren Wahl sich nach der Anzahl und Lokalisation der Metastasen und nach dem Allgemeinzustand und der hormonellen Situation der Patientin richtet, stehen bei Auftreten eines Rezidivs zur Verfügung. Neben der endokrinen Therapie - Ausschaltung der Ovarien oder Gabe von Hormonen - findet die Behandlung mit Zytostatikakombinationen, operative Maßnahmen oder die lokale Bestrahlung Anwendung.

Von 121 Frauen mit einem Rezidiv wurden 102 (84,3%) erneut behandelt, zum Teil mit einer Kombination verschiedener therapeutischer Maßnahmen. Eine endokrine Behandlung erhielten 59 von 102 Patientinnen (57,8%). In 21 Fällen schaltete man die Ovarialfunktion durch Röntgenkastration oder operative Entfernung der Eierstöcke aus. Hormonpräparate nahmen 38 Frauen ein, die Mehrzahl (25) das Antiöstrogen Tamoxifen (Nolvadex), sechs bekamen Gestagene, sieben wurden mit anderen Hormonen - in der Hauptsache mit Androgenen (Masterid) - behandelt.

Genauso häufig wie eine Hormonbehandlung - 38 mal (37,3%) - wurde eine Chemotherapie des Rezidivs eingeleitet. Die Patientinnen erhielten verschiedene Zytostatikakombinationen, die im einzelnen im Anhang erläutert sind. Nach dem Schema von Salmon-Jones wurden 19 Frauen behandelt, das CMF-Schema nach Bonnadonna erhielten 10 Patientinnen. Das von Cooper entwickelte Schema bekam eine Frau, acht erhielten verschiedene andere Zytostatikakombinationen.

Operative Eingriffe, wie die Ablatio der kontralateralen Brust, die Ausräumung befallener Lymphknoten oder die Entfernung von Solitärmetastasen, wurden bei 31 Patientinnen (30%) vorgenommen.

Eine Strahlenbehandlung unterzogen sich 37 Frauen (36,3%), die mittlere Strahlendosis lag dabei bei 39,5 Gray.

Tabelle 7.2.1. Behandlung des 1. Rezidivs

Behandlung	Anzahl	Prozent
I Ausschaltung der Ovarfunktion (n=21)		
Ovarektomie	9	8,8
Radiomenolyse	12	11,8
II Hormonbehandlung (n=38)		
Antiöstrogene	25	24,5
Gestagene	6	5,9
Sonstige Hormone	7	6,9
III Chemotherapie (n=38)		
AC -Schema	19	18,5
CMF-Schema	10	9,8
Cooper-Schema	1	1,0
Sonstige	8	7,8
IV Operation	31	30,0
V Bestrahlung	37	36,3

Gesamtzahl: n=102 (100%)

7.3. Ansprechen der Behandlung des ersten Rezidivs

Die unterschiedlichen Ergebnisse der Behandlung lassen sich in vier Gruppen einteilen:

1. komplette Remission: es sind keine Metastasen mehr nachweisbar
2. partielle Remission: die Tumormasse hat sich um mehr als 50% verkleinert
3. " no change " : Größe und Ausdehnung des Karzinoms haben sich nicht geändert
4. Progression: das Karzinom hat sich weiter ausgedehnt

Inwieweit die Behandlung erfolgreich war, läßt sich aus der Häufigkeit der einzelnen Ergebnisse ersehen.

Tabelle 7.3.1. Behandlungsergebnisse bei dem 1. Rezidiv

Ergebnis	Anzahl	Prozent
komplette Remission	23	22,6
partielle Remission	13	12,7
no change	27	26,5
Progression	35	34,3
keine Angaben	4	3,9
Gesamtzahl	102	100,0

Faßt man die komplette und partielle Remission zusammen, so konnte bei 36 Frauen (35,3%) ein Erfolg der Behandlung festgestellt werden; bei 13 Patientinnen bildete sich der Tumor zurück, bei 23 waren kein Rezidiv mehr nachweisbar. Unverändert in Größe und Ausdehnung blieb das Karzinom bei 27 Frauen (26,5%). In 35 Fällen (34,3%) war die Behandlung erfolglos und die Erkrankung schritt weiter fort.

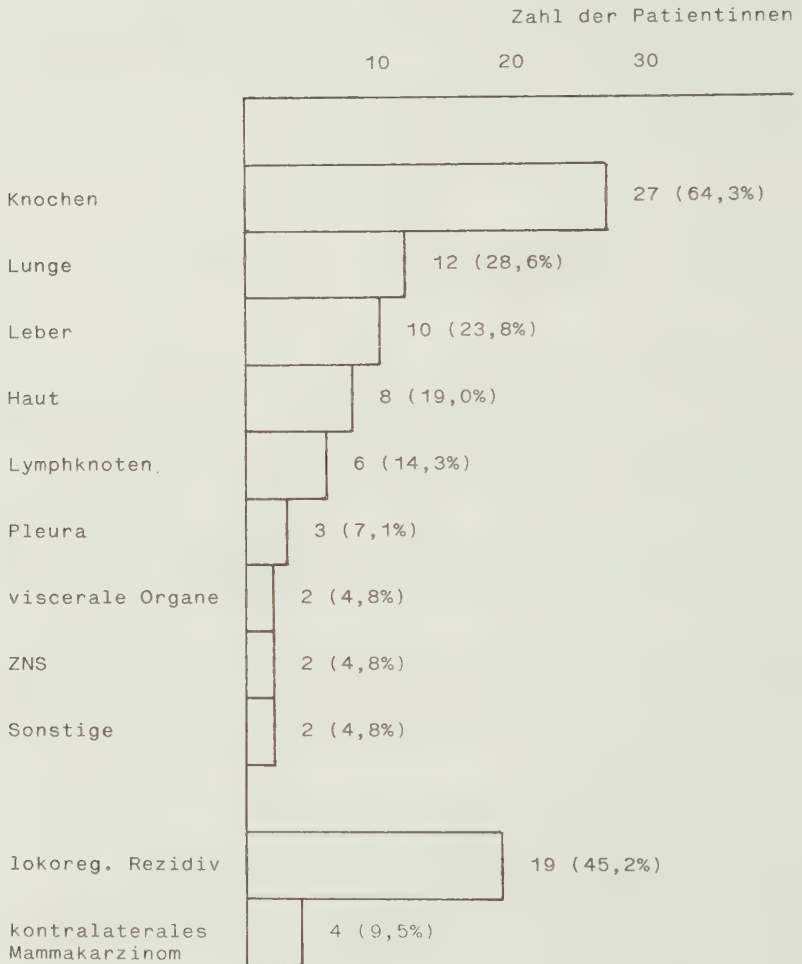
7.4. Das 2. Rezidiv

Im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickelten 42 (34,7%) der 121 Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinom nach einer Phase der Remission oder des Wachstumstillstandes ein zweites Rezidiv. Die mittlere Remissionszeit lag bei 17,5 Monaten (Minimum: 3 Monate, Maximum: 53 Monate). In 13 Fällen handelte es sich dabei um eine Progression des ersten Rezidivs, in 29 Fällen um eine neu aufgetretene Metastasierung.

Wie schon bei dem ersten Rezidiv waren auch bei dem zweiten die Metastasen bevorzugt im Skelett lokalisiert (n=27). Am zweithäufigsten trat ein lokoregionales Rezidiv auf (n=19). Dabei handelte es sich ausschließlich um eine neu aufgetretene Metastasierung.

Lunge-, Leber-, Haut- und Lymphknotenmetastasen folgten mit abnehmender Häufigkeit. Vier Patientinnen (9,5%) entwickelten ein Karzinom der kontralateralen Brust, drei wiesen einen Befall der Pleura, zwei eine Infiltration des Zentralnervensystems oder der viszerale Organe auf. Unter "Sonstige" sind je eine Metastasierung in die Orbita und eine in die Harnblase zu verstehen.

Figur (7.2.) Lokalisation des zweiten Rezidivs



Gesamtzahl der Patientinnen: n=42 (100%)

7.5. Behandlung des zweiten Rezidivs

Einer weiteren Behandlung unterzogen sich 38 von 42 Patientinnen (90,5%) mit einem zweiten Rezidiv. Dabei kamen - wie schon bei dem ersten Rezidiv - die folgenden Behandlungsmöglichkeiten zur Anwendung:

Tabelle 7.5.1. Behandlung des 2. Rezidivs

Behandlung	Anzahl	Prozent
I Ausschaltung der Ovarfunktion (n=4)		
Ovarektomie	-	-
Radiomenolyse	4	10,5
II Hormonbehandlung (n=20)		
Antiöstrogene	13	34,2
Gestagene	3	7,9
Östrogene	1	2,6
Sonstige Hormone	3	7,9
III Chemotherapie (n=21)		
AC -Schema	12	31,6
CMF-Schema	3	7,9
Sonstige	6	15,8
IV Operation	8	21,1
V Bestrahlung	16	42,1

Gesamtzahl: n=38 (100%)

Die Zahl der Operationen nahm im Vergleich zum ersten Rezidiv relativ von 30,0% auf 21,1% ab. Der Anteil der Strahlentherapien hingegen erhöhte sich von 36,3% auf 42,1% ; die mittlere Strahlendosis betrug 36,8 Gray.

Systemisch wirkende Maßnahmen wurden ebenfalls häufiger angewandt: der relative prozentuale Anteil der endokrin behandelten Patientinnen stieg von 57,9% auf 63,1%, der mit Zytostatikakombinationen behandelten von 37,3% auf 55,3%.

7.6. Ansprechen der Behandlung des zweiten Rezidivs

Zeigt das metastasierte Karzinom nach einer Phase der Remission oder des Wachstumstillstandes erneut die Tendenz zur Ausbreitung, so ist dies als ein prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten.

Konnte bei dem ersten Rezidiv eine Behandlung noch in 61,8% der Fälle das Fortschreiten der Erkrankung beeinflussen, so lag bei dem zweiten Rezidiv dieser Anteil bei 29,0%. Fünf Patientinnen (13,2%) zeigten eine partielle oder vollständige Remission, im Ausmaß unverändert blieb das Karzinom bei sechs Frauen (15,8%).

Dementsprechend häufiger kam es zur Progression: in 60,5% der Fälle breitete sich das Karzinom trotz Behandlung weiter aus, bei dem ersten Rezidiv hatte der Anteil noch bei 34,3% gelegen.

Tabelle 7.6.1. Ergebnisse der Behandlung des zweiten Rezidivs

Ergebnis	Anzahl	Prozent
komplette Remission	2	5,3
partielle Remission	3	7,9
no change	6	15,8
Progression	23	60,5
keine Angaben	4	10,5
Gesamtzahl	38	100,0

7.7. Chronologie der Metastasierung

Um die Frequenz der notwendigen Kontrolluntersuchungen festlegen zu können, ist es wichtig zu wissen, in welchem Zeitraum nach der Operation die Rezidive auftreten.

Bei 105 von 121 Patientinnen (86,8%) war der Zeitpunkt bekannt, zu dem erstmalig eine Fernmetastase oder ein lokales Rezidiv festgestellt wurde. Untersucht man, wieviel Monate nach der Operation die Metastasierung auftrat, so ergibt sich folgende Häufigkeitsverteilung:

Tabelle 7.7.1. Kummulative Häufigkeit der Rezidive

Jahr nach OP	Anzahl der Patientinnen	% metast. Ca (n=105)
1	42	40,0
2	67	63,8
3	83	79,1
4	91	86,7
5	100	95,3
6	104	99,0
7	105	100,0
Summe	105	100,0

Die größte Zuwachsrate ist innerhalb des ersten Jahres nach der Operation zu verzeichnen; bereits 40% der Rezidive waren in diesem Zeitraum aufgetreten.

Nach drei Jahren hatten 79,1%, nach fünf Jahren 95,3% der Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom einen Rückfall erlitten.

7.8. Entwicklung eines zweiten Malignoms im Verlauf der Erkrankung

Nach der Operation des Mammakarzinoms trat bei fünfzehn Patientinnen unseres Kollektivs (3,9%) eine weitere bösartige Erkrankung auf. Dabei handelte es sich in acht Fällen um Karzinome der Genitalorgane, in sieben Fällen um andere Malignome.

Tabelle 7.8.1. Art des zweiten Malignoms

Malignomtyp	Anzahl
Zervixkarzinom	3
Endometriumkarzinom	3
Ovarialkarzinom	1
Vulvakarzinom	1
Bronchialkarzinom	1
Leberzellkarzinom	1
Gallenblasenkarzinom	1
Nierenkarzinom	1
Harnblasenkarzinom	1
Kolonkarzinom	1
Leukämie	1
Summe	15

8. Ausscheiden aus der Studie

Die Untersuchung wurde im Frühjahr 1983 abgeschlossen. Bis dahin versuchten wir möglichst lückenlos den Verlauf der Erkrankung unserer Patientinnen zu dokumentieren und den aktuellen Stand bei Abschluß der Studie zu erfahren.

Als Quelle dienten Unterlagen aus der I. Frauenklinik oder Informationen, die uns freundlicherweise von den jeweiligen Frauenärzten, den Hausärzten, der Patientin selbst oder einem öffentlichen Amt gegeben wurden.

8.1. Status bei Abschluß der Untersuchung

Nach den oben erwähnten Informationen ergab sich folgendes Bild: von 381 Patientinnen lebten noch 249 (65,4%), 122 waren verstorben (32,0%); zehn Patientinnen (2,6%) waren entweder nach unbekannt verzogen oder es konnte aus anderen Gründen keine Angabe über ihren Verbleib gemacht werden.

Frei von Metastasen oder einem lokalen Rezidiv waren 214 (85,9%) der noch lebenden Patientinnen (n=249). Mit Metastasen lebten 28 (11,3%), in sieben Fällen (2,8%) lagen keine Angaben vor.

Tabelle 8.1.1. Status bei Ausscheiden aus der Studie

Status	Anzahl	Prozent
lebend	249	65,4
gestorben	122	32,0
keine Angaben	10	2,6
Gesamtzahl	381	100,0

8.2. Todesursache

Nicht bei allen Patientinnen, die gestorben waren, konnte eine Aussage über die Todesursache gemacht werden; bei 21 Frauen (17,2%) lagen keine Angaben vor. Eine Obduktion hatte in 30 Fällen (24,6%) stattgefunden.

Tabelle 8.2.1. Übersicht über die Todesursachen

Todesursache	insgesamt		nach Obduktion	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Mammakarzinom	69	56,6	25	83,4
vermutlich Mammakarzinom	13	10,6	3	10,0
anderes Malignom	7	5,8	1	3,3
sonstige Erkrankung	12	9,8	1	3,3
keine Angaben	21	17,2	-	-
Gesamtzahl	122	100,0	30	100,0

Die Mehrzahl der Frauen starb an ihrer Erkrankung oder deren Folgen. Faßt man die Zahl der Patientinnen, die vermutlich oder gesichert an dem Karzinom der Brust gestorben waren zusammen, so beträgt der prozentuale Anteil des Mammakarzinoms an den Todesursachen 67,2%, nach Obduktion sogar 93,4%.

An einem anderen Malignom waren sieben (5,8%), an einer sonstigen Erkrankung zwölf (9,8%) der Frauen gestorben. In 21 Fällen (17,2%) war die Todesursache unbekannt.

9. Rezidivrate und Histologie des Resektionspräparates

Von großer Bedeutung für die Abschätzung des Metastasierungsrisikos ist der pathohistologische Untersuchungsbefund des Operationspräparates. Besonders der Lymphknotenstatus, die Art des Lymphknotenbefalls und die Größe des Tumors sind wichtige Kriterien um eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines späteren Rezidivs zu machen.

In den folgenden Tabellen sind jeweils die Rezidivraten bei bestimmten histologischen Untersuchungsergebnissen errechnet. Dabei sind nur die Frauen berücksichtigt, die nach der Operation zur Nachuntersuchung kamen (n=351).

Tabelle 9.1. Histologiebefund und Rezidivrate

Befund	Anzahl (100%)	Rezidive	%
Tumorgroße:			
nicht meßbar	32	8	25,0
bis 2 cm	179	43	24,0
2 - 5 cm	109	47	43,1
größer 5 cm	31	23	74,2
Histologie:			
nicht inv. Ca.	9	-	-
invasives Ca.	278	107	38,5
Sonderformen	64	13	20,3
Tumorstadium:			
dissoziierendes W.	189	73	38,6
multifokales W.	91	35	38,5
Lymphgefäßeinbruch	156	68	43,6
Blutgefäßeinbruch	27	14	51,9

Gesamtzahl der Patientinnen: n=351

Je größer der Tumordurchmesser, desto häufiger trat später ein Rezidiv auf. Eine Ausnahme bildeten die Karzinome, die so klein waren, daß ein Durchmesser nicht angegeben werden konnte. Auch sie metastasierten - ähnlich wie die Tumore bis zu zwei Zentimeter Größe - in 25% der Fälle.

Invasiv wachsende Tumore zeigten im Vergleich zu nicht invasiven Karzinomen oder histologischen Sonderformen eine höhere Rezidivrate.

Die Art des Wachstums, dissoziierend oder multifokal, ergab bezüglich der Metastasierungshäufigkeit keinen wesentlichen Unterschied. War das Karzinom in Lymph- oder Blutgefäße eingebrochen, so lagen die Rezidivraten bei 43,6% beziehungsweise 51,9%.

Tabelle 9.2. Lymphknotenstatus und Rezidivrate

Lymphknotenstatus	Anzahl (100%)	Rezidive	%
LK nicht befallen	157	28	17,8
LK befallen	143	66	46,2
LK-Mikrometastasen	36	12	33,3
LK-Makrometastasen	120	59	49,2
perinod. Tumorwachs.	52	30	57,7
1- 3 LK befallen	64	16	25,0
4-10 LK befallen	65	41	63,1
11-20 LK befallen	11	7	63,6
21-35 LK befallen	2	1	50,0
LK nicht zählbar	1	1	100,0

Gesamtzahl der nachuntersuchten Patientinnen mit Lymphknotenentfernung: n=300

Nicht nur der Befall der axillären Lymphknoten, auch das Ausmaß der Karzinominfiltration und die Zahl der befallenen Lymphknoten beeinflußt die Rezidivrate.

Betrug die Rezidivrate bei Mikrometastasen noch 33,3%, so erhöhte sie sich beim Vorhandensein von Makrometastasen auf 49,2%. Hatte der Tumor die Lymphknotenkapsel durchbrochen, so traten in 57,7% der Fälle später Metastasen auf.

Waren mehr als drei Lymphknoten vom Karzinom infiltriert, stieg die Zahl der Rezidive sprunghaft an. Während bei 1 - 3 befallenen Lymphknoten die Rezidivrate noch 25% betrug, erhöhte sie sich bei einer Zahl von 4-10 bereits auf 63,1%, bei 11-20 auf 63,6%.

10. Fünf-Jahres-Überlebensraten

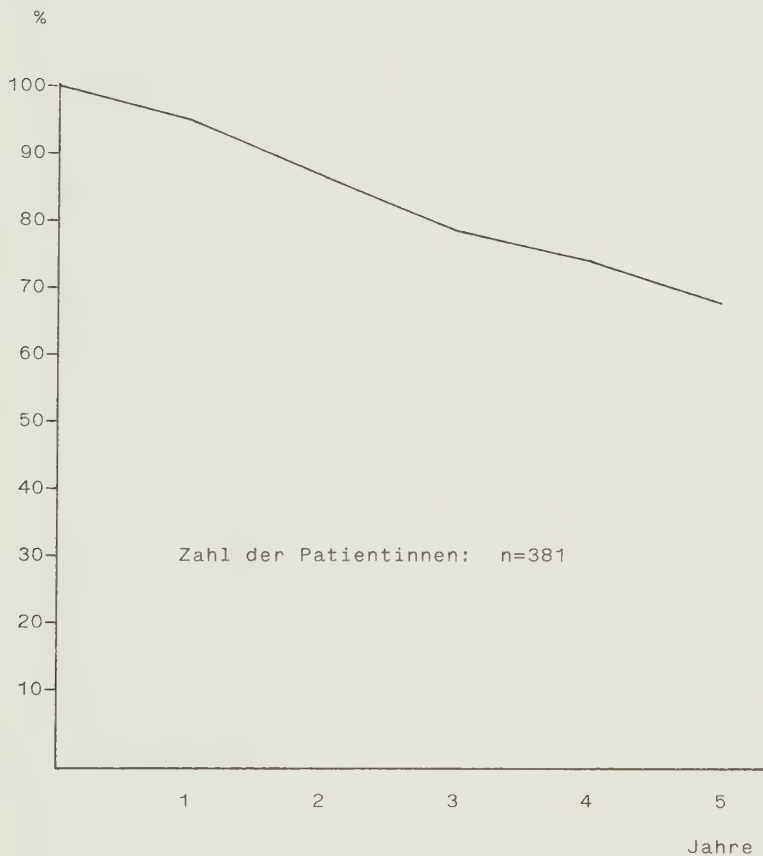
Die folgenden Abbildungen zeigen die für unser Kollektiv errechneten jährlichen Überlebensraten - bis zu fünf Jahre nach der Operation - in Abhängigkeit von verschiedenen unten angegebenen Faktoren.

Dabei interessierte uns insbesondere, inwieweit die Histologie des Primärtumors und das Ausmaß des Lymphknotenbefalls die Lebenserwartung der Patientin beeinflussen.

Im einzelnen errechneten wir die Überlebenskurven in Abhängigkeit von folgenden Kriterien:

- (1) Gesamtkollektiv
- (2) prämenopausal / postmenopausal
- (3) Lokalisation des Primärtumors
- (4) Histologie: nicht invasiv / invasiv / Sonderform
- (5) spezielle Histologie der invasiven Karzinome
- (6) Art des Tumorwachstums
- (7) mit / ohne Lymphknotenbefall
- (8) Zahl der befallenen Lymphknoten
- (9) Art des Lymphknotenbefalls
- (10) Klassifikation des Tumors - T
- (11) Klassifikation der Lymphknoten - N
- (12) Klassifikation der Metastasierung - M
- (13) Stadieneinteilung der Erkrankung
- (14) mit / ohne Metastasen
- (15) Stadium pT 1-2, N 0, M 0 und pT 1-2, N 1-3, M 0

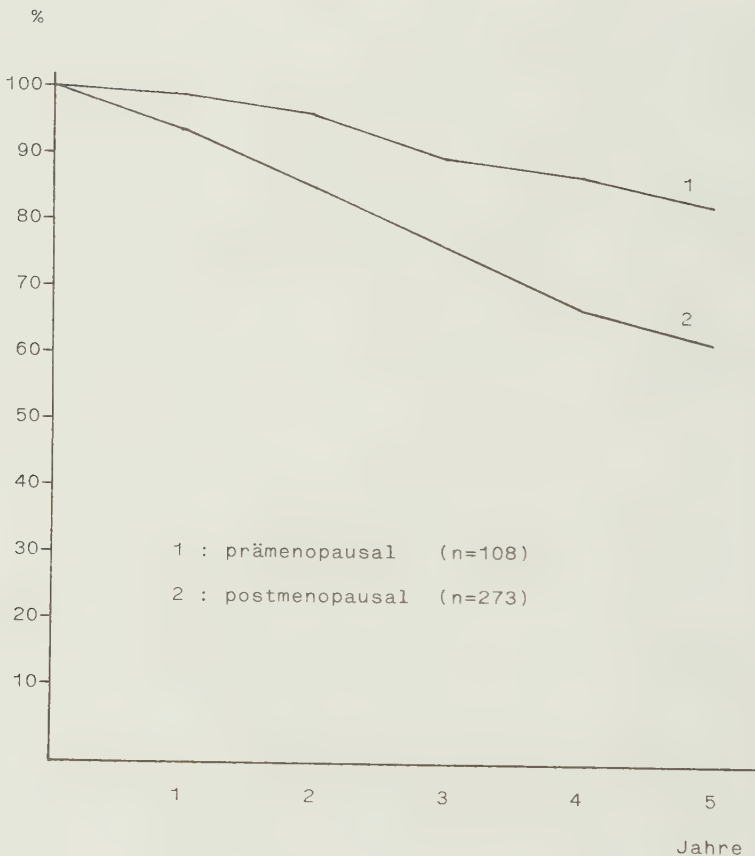
Figur (1) Überlebensrate des Gesamtkollektivs



Die Patientinnen mit primärem Mammakarzinom waren im Durchschnitt 58,3 Jahre alt.

Nach einem Jahr lebten noch 95,0%, nach zwei Jahren 87,3%, nach drei Jahren 79,2%, nach vier Jahren 73,2% und nach fünf Jahren 68,4% der Patientinnen.

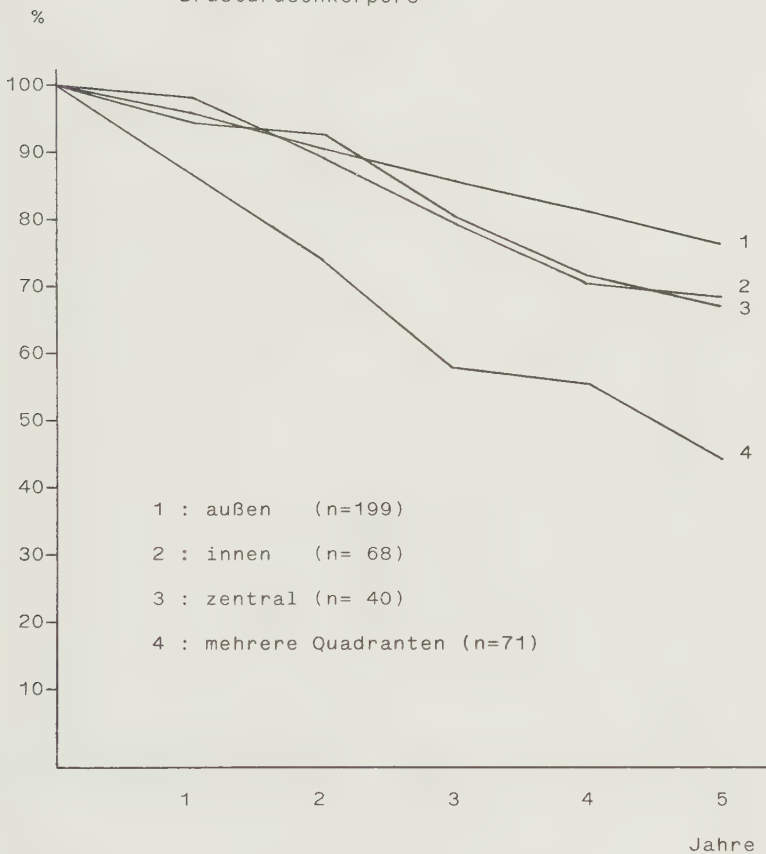
Figur (2) Überlebensraten in Abhängigkeit von
der Menopause



Die verschiedenen Überlebensraten beider Kollektive sind im wesentlichen in dem unterschiedlichen Durchschnittsalter begründet: die in der Prämenopause befindlichen Frauen waren im Mittel 41,6 Jahre alt, die in der Postmenopause 64,5 Jahre.

Für die erstgenannten lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 82,6%, für letztere bei 62,8%.

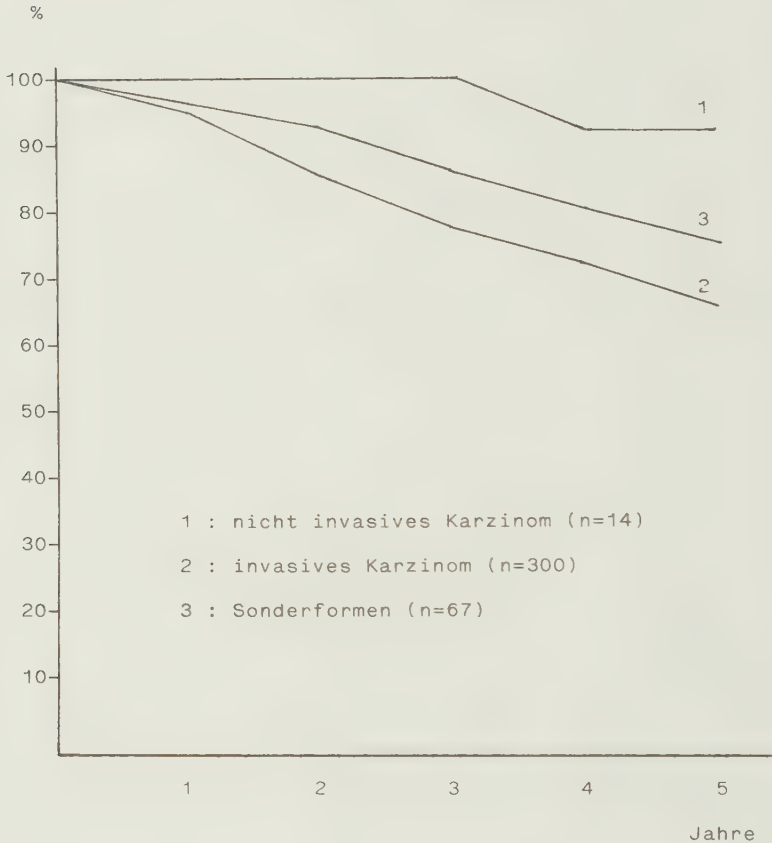
Figur (3) Überlebensraten in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors innerhalb des Brustdrüsenkörpers



Die in den beiden äußeren Quadranten lokalisierten Tumore weisen eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate auf, als die in den beiden inneren Quadranten oder zentral gelegenen: außen beträgt sie 76,9%, innen - 68,0%, zentral - 67,7%.

Sind mehrere Quadranten der Brust vom Karzinom infiltriert, so sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 44,4%.

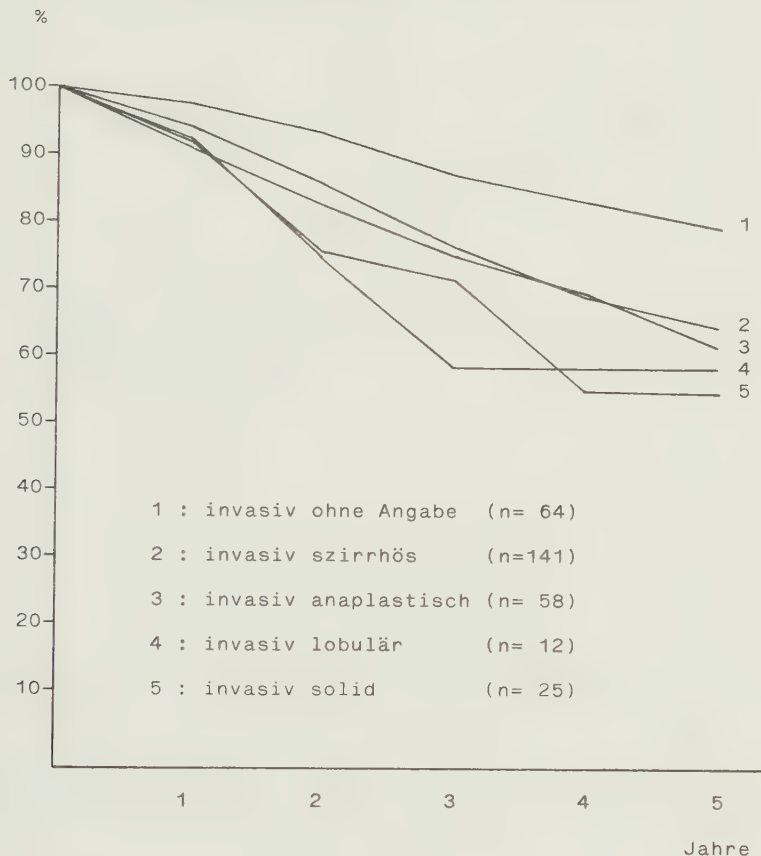
Figur (4) Überlebensraten in Abhängigkeit von
der Histologie der Tumoren



Die höchste 5-Jahres-Überlebensrate weisen die nicht invasiven Karzinome auf - 92,0%. An zweiter Stelle folgen die histologischen Sonderformen (75,7%), wie beispielsweise das tubuläre, das muzinöse oder das Paget-Karzinom.

Die invasiv wachsenden Tumoren haben eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 65,6%.

Figur (5) Überlebensraten bei invasiven Karzinomen
in Abhängigkeit von der Histologie

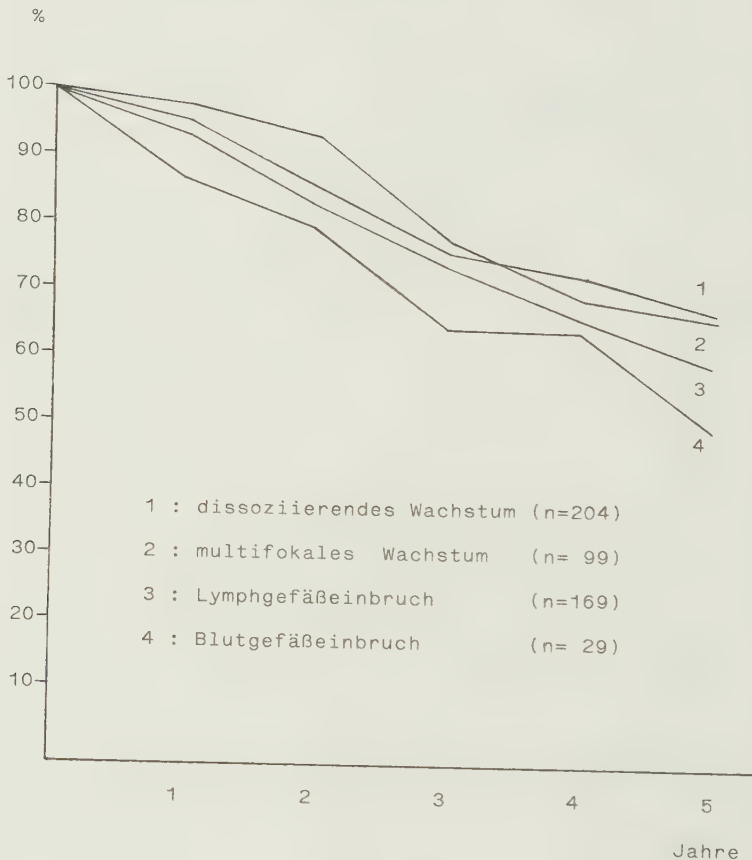


Untergliedert man die invasiven Karzinome entsprechend ihrem speziellen histologischen Typ, so ergeben sich folgende 5-Jahres-Überlebensraten:

invasiv szirrhöses Karzinom	- 65,0%
invasiv anaplastisches Karzinom	- 60,7%
invasiv lobuläres Karzinom	- 58,3%
invasiv solides Karzinom	- 54,5%

Die invasiven Karzinome ohne nähere Angabe des Typs weisen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 79,4% auf.

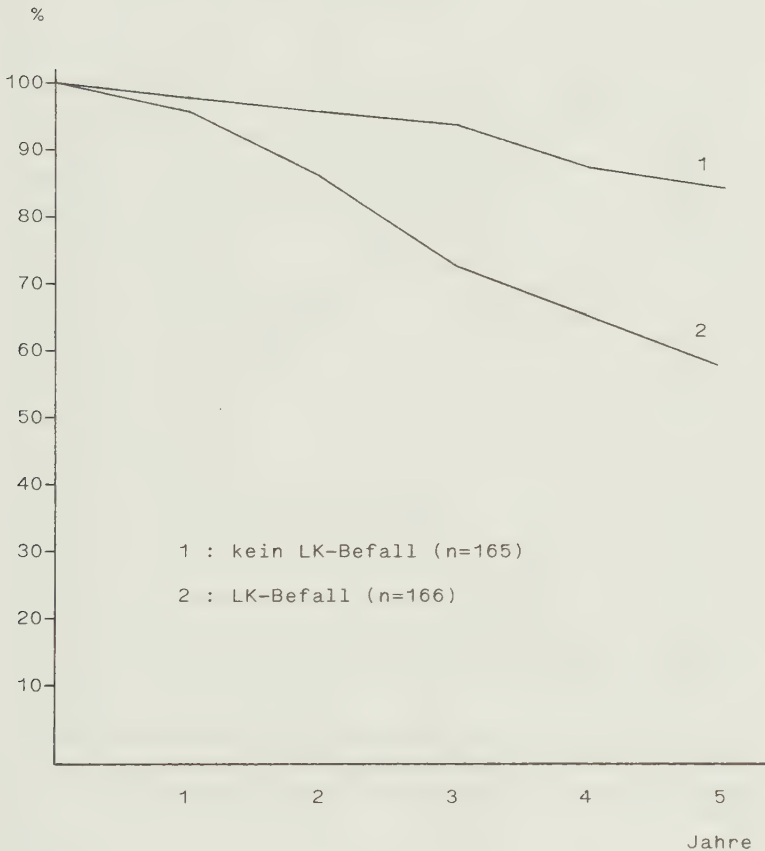
Figur (6) Überlebensraten in Abhängigkeit von der Art des Tumorwachstums



Für dissoziierend oder multifokal wachsende Tumore errechnen sich annähernd gleiche 5-Jahres-Überlebensraten; dissoziierend - 66,2%, multifokal - 64,8%.

Bricht das Karzinom in Lymph- oder Blutgefäße ein, so sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 59,5% beziehungsweise 49,7%.

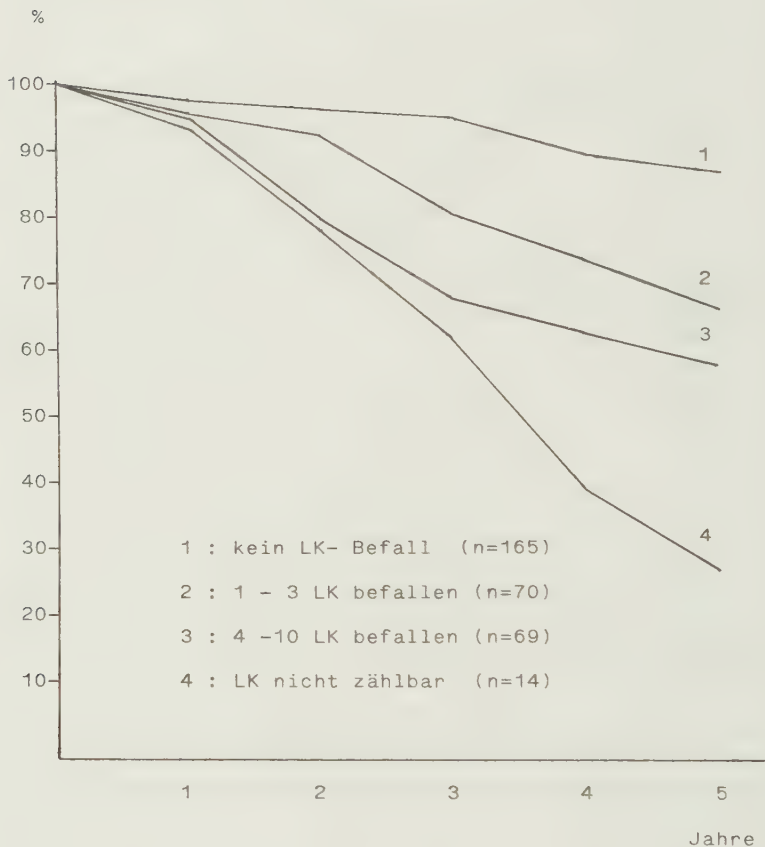
Figur (7) Überlebensraten in Abhängigkeit vom
Lymphknotenbefall



Sind zum Zeitpunkt der Operation bereits Lymphknotenmetastasen vorhanden, so ist dies ein prognostisch ungünstiges Zeichen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate von 86,0% – ohne Infiltration der Lymphknoten – sinkt bei Befall auf 59,1%.

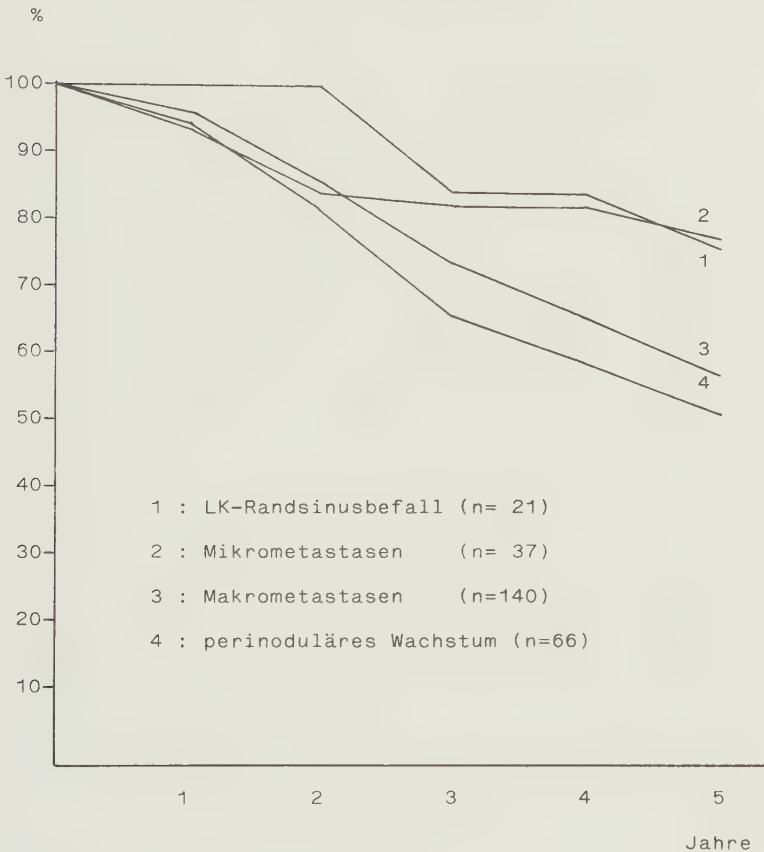
Figur (8) Überlebensraten in Abhängigkeit von
der Zahl der befallenen Lymphknoten



Auch die Zahl der befallenen Lymphknoten beeinflusst die Lebenserwartung der Patientin.

Beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate ohne Lymphknotenmetastasen noch 86,0%, so sinkt sie bei Befall von 1-3 Lymphknoten auf 65,4%, bei 4-10 auf 57,0%. Ist die Karzinominfiltration der Lymphknoten derart ausgeprägt, daß eine genaue Zahlenangabe nicht mehr möglich ist, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate noch 25,7%.

Figur (9) Überlebensraten in Abhängigkeit von der Art des Lymphknotenbefalls

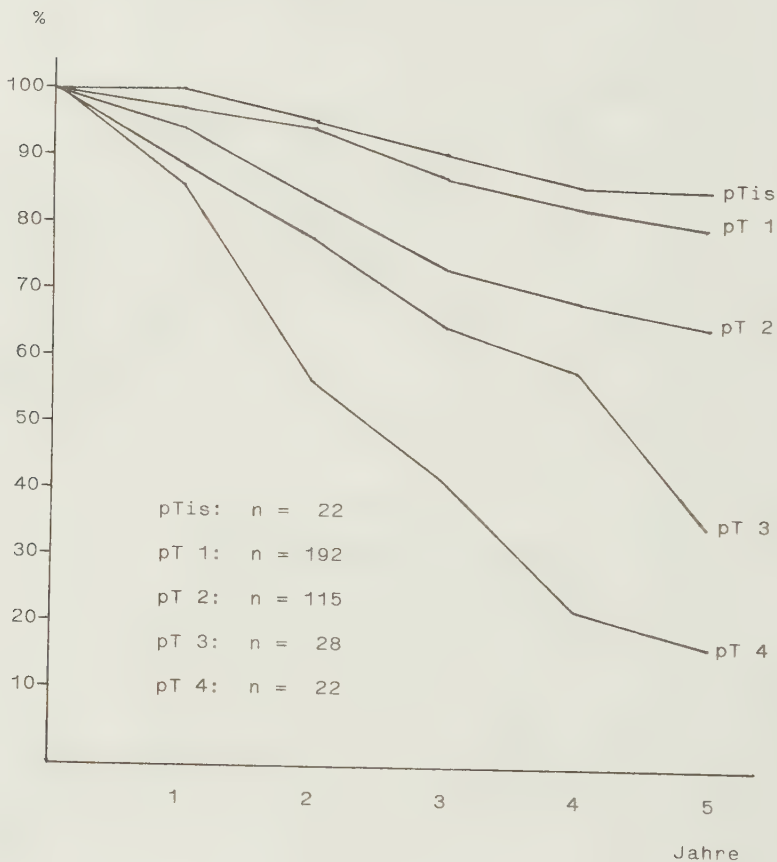


Je geringer das Ausmaß der Tumorf infiltration, desto günstiger ist die Prognose für den Verlauf der Erkrankung.

Sind nur in den Randsinus der Lymphknoten Tumorzellen nachweisbar, so leben nach fünf Jahren noch 75,8% der Patientinnen, bei Mikrometastasen 76,8%.

Liegen bereits Makrometastasen vor oder hat das Karzinom die Lymphknotenkap sel durchbrochen, so sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 56,9% beziehungsweise 50,3%.

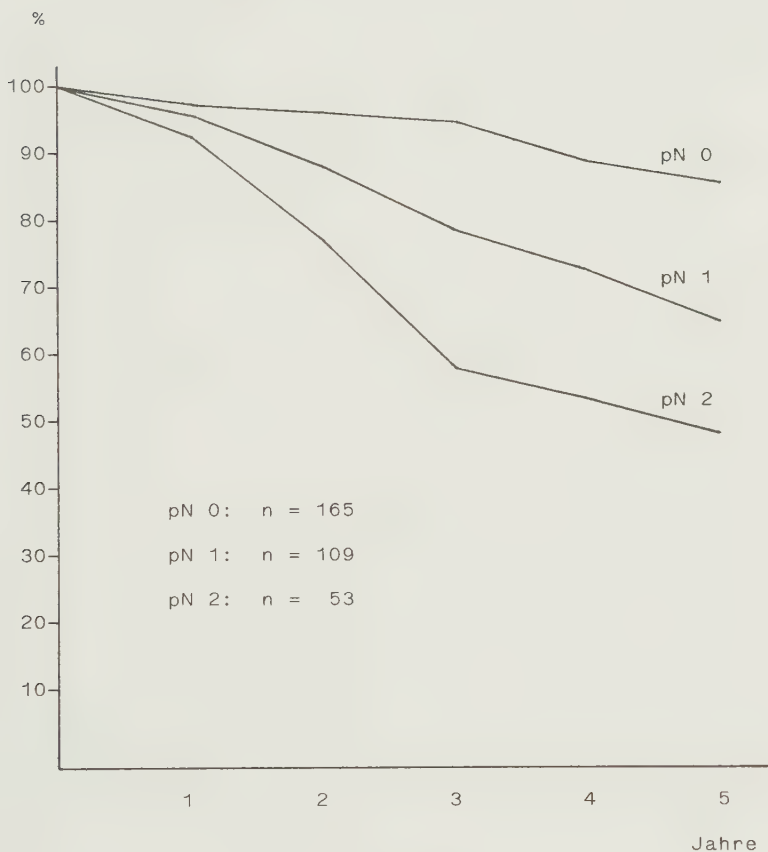
Figur (10) Überlebensraten in Abhängigkeit vom
Tumorstadium



Die Stadieneinteilung der Tumoren ist ein guter Maßstab für die Lebenserwartung der Patientinnen.

Je höher das postoperativ ermittelte Tumorstadium desto niedriger ist die 5-Jahres-Überlebensrate. Wir fanden für das Stadium pTis einen Wert von 85,5%, für pT 1 - 79,6%, für pT 2 - 64,5%, für pT 3 - 32,7% und für das Stadium pT 4 - 15,7%.

Figur (11) Überlebensraten in Abhängigkeit vom
Lymphknotenstatus

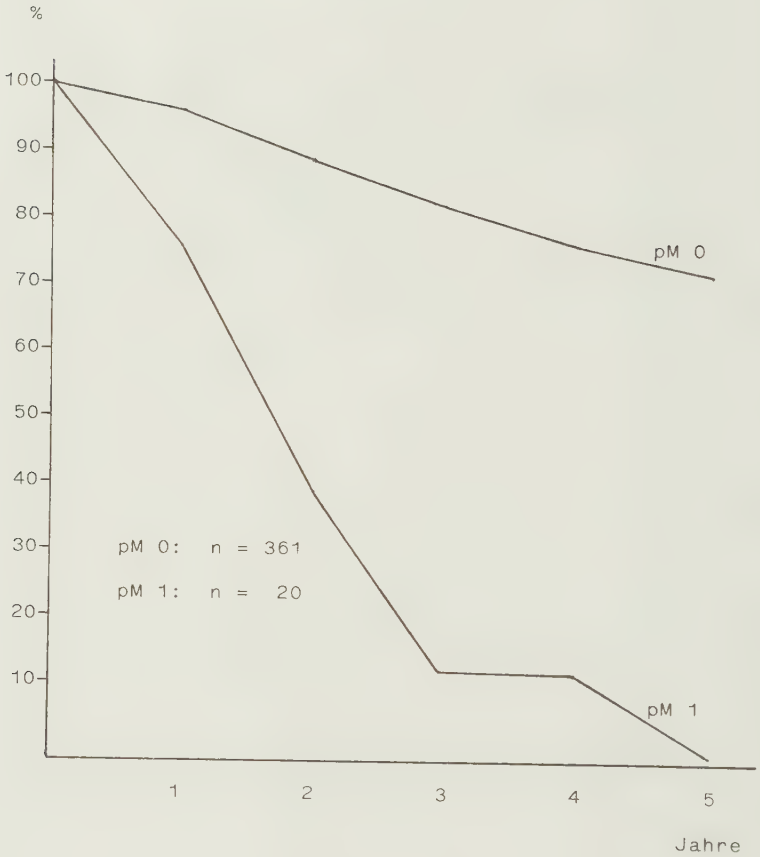


Wie schon die anhand der Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Lymphknoten errechneten Überlebenskurven zeigen, hängt die Überlebensrate vom Ausmaß der Tumorf infiltration ab; dieses wiederum bildet die Grundlage für die postoperative Stadieneinteilung.

Beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für das Stadium pN 0 noch 86,0%, so sinkt sie bei Stadium pN 1 auf 65,1% und bei pN 2 auf 48,0%.

Auf Grund der geringen Fallzahl (n=4) konnte für das Stadium pN 3 keine Überlebenskurve berechnet werden.

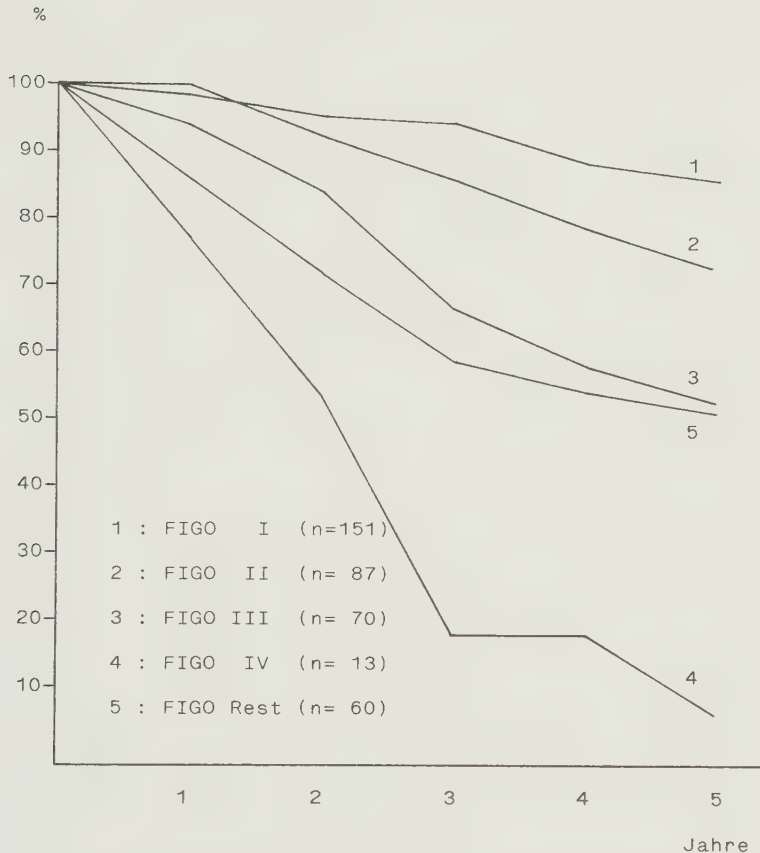
Figur (12) Überlebensraten in Abhängigkeit vom
Metastasenstatus



Hat das Karzinom zum Zeitpunkt der Operation bereits Fernmetastasen gesetzt, so sinkt die Lebenserwartung der Patientinnen beträchtlich.

Nach fünf Jahren lebte nur noch eine der zwanzig Frauen (Stadium pM 1); das entspricht einer 5-Jahres-Überlebensrate von 3,7%. Der für das Stadium pM 0 ermittelte Wert beträgt 71,9%.

Figur (13) Überlebensraten bei Stadieneinteilung
nach der FIGO-Klassifikation



Für die an Hand der TNM-Klassifikation festgelegten Stadien der Erkrankung fanden sich folgende 5-Jahres-Überlebensraten:

FIGO I: T 1-2, N 0, M 0 : 85,6%

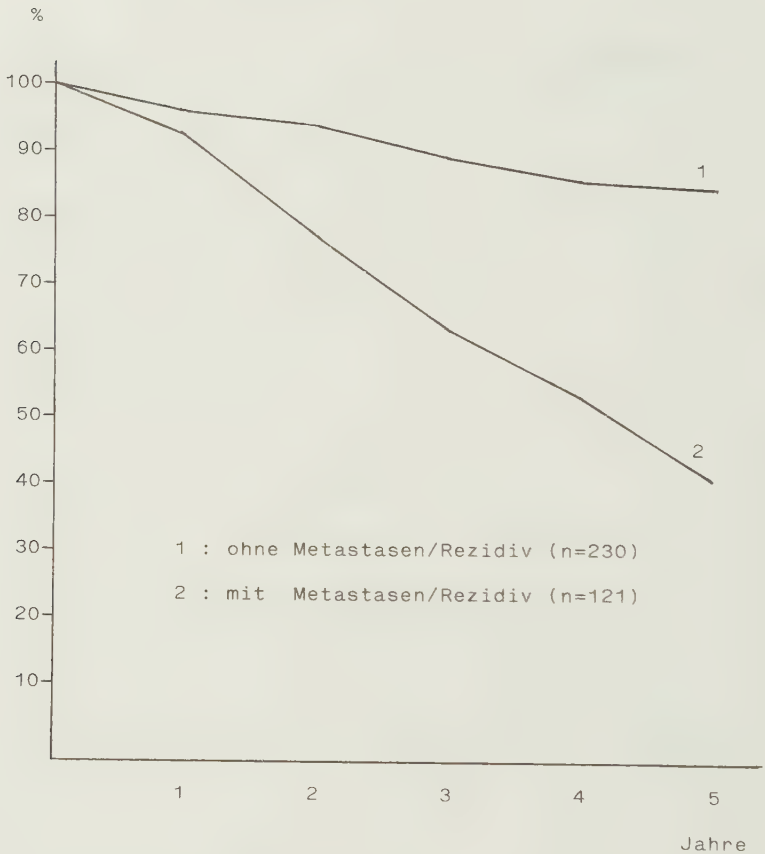
FIGO II: T 1-2, N 1, M 0 : 71,9%

FIGO III: T 1-2, N 2-3, M 0; T 3-4, N 0-3, M 0 : 52,1%

FIGO IV: T 1-4, N 0-3, M 1 : 5,9%

FIGO Rest: Tumoren, die nicht in die obige Klassifikation einzuordnen sind: 50,8%

Figur (14) Überlebensraten in Abhängigkeit von
der Metastasierung

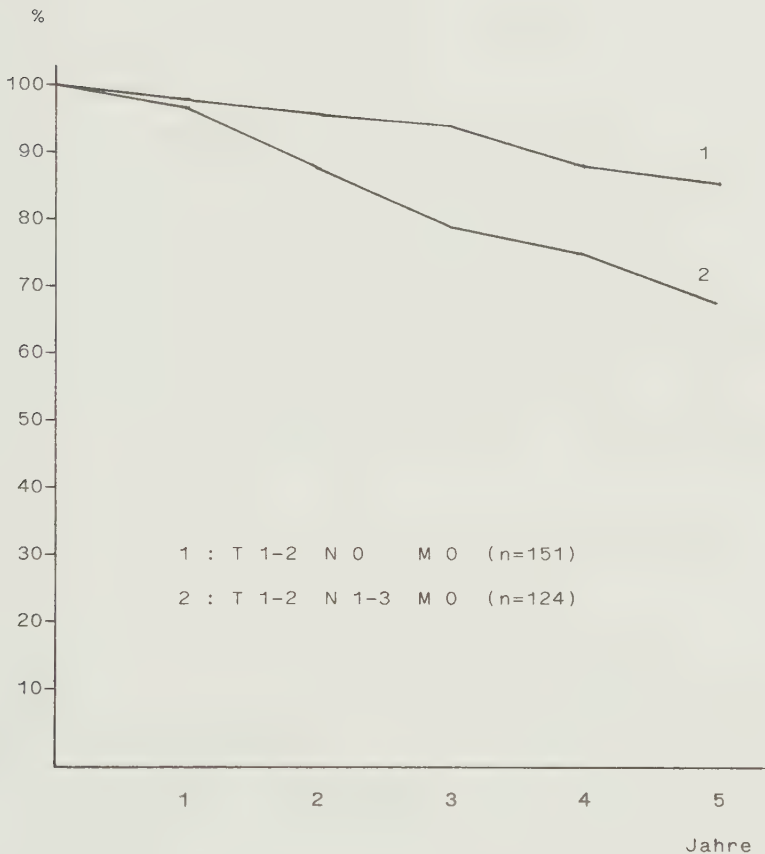


Metastasiert das Karzinom im Verlauf der Erkrankung, so sinkt die Lebenserwartung der betroffenen Patientinnen deutlich.

Nach drei Jahren beträgt die Überlebensrate ohne Metastasen 88,0%, mit Metastasen 62,3%. Nach fünf Jahren leben noch 83,3% des metastasenfremen Kollektivs, aber nur 40,1% der Frauen mit einem Rezidiv.

Das Durchschnittsalter für beide Gruppen beträgt 58,3 Jahre.

Figur (15) Überlebensraten des Stadiums T 1-2 in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus



Für die erste Gruppe - pT 1-2, pN 0, pM 0 - beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate 85,6%, für die zweite Gruppe - pT 1-2, pN 1-3, pM 0 - 68,6%.

Die folgende Tabelle beschreibt die Gruppen näher:

	<u>p T1-2 N0 M0</u>	<u>p T1-2 N1-3 M0</u>
Anzahl	n = 151	n = 124
Alter ($\bar{x}$)	57,6 J.	55,8 J.
Postmenopause	71,5 %	68,5 %
Histologie - invasiv	79,5 %	91,1 %
Histolog. Sonderform	20,5 %	8,9 %
Rezidivrate	16,6 %	34,7 %

D. DISKUSSION

Altersverteilung:

Das Durchschnittsalter unserer Patientinnen betrug 58,3 Jahre; 70% waren über fünfzig Jahre alt, der Gipfel der Altersverteilung lag zwischen sechzig und siebzig Jahren. Dies deckt sich in etwa mit der Untersuchung von Koch und Voss (56), die für ihr Kollektiv ein Durchschnittsalter von 58,2 Jahren errechneten; 72,7% ihrer Patientinnen waren über fünfzig Jahre alt, die Altersverteilung zeigte ebenfalls zwischen sechzig und siebzig Jahren einen Gipfel. Andere Autoren (41,51,60,66,87) berichten über eine ähnliche Altersverteilung in ihren Patientengut.

Risikofaktoren:

Neben einem Alter über fünfzig Jahre gelten in der Literatur (26,55,66,68,100) als Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs unter anderem eine frühe Menarche, keine oder wenige Geburten, ein hohes Alter bei der ersten Gravidität, eine späte Menopause, eine familiäre Belastung oder ein Karzinom in der Anamnese. Das relative Risiko erhöht sich nach van der Linde (68) bis auf das Achtfache.

Die Menarche trat bei unseren Patientinnen im Durchschnitt im Alter von vierzehn Jahren ein. 72% der Frauen waren ein- oder mehrmals schwanger gewesen, im Mittel 1,7 mal. Das Durchschnittsalter bei der ersten Geburt betrug 26,4 Jahre. Im Vergleich zu Frauen, die bei der ersten Geburt unter zwanzig Jahre alt waren, bedeutet dies nach den Untersuchungen von Trapido (95) ein relatives Risiko von 2,2 an Brustkrebs zu erkranken. Das für unser Kollektiv errechnete mittlere Menopausenalter von 49 Jahren gilt nach Meinung anderer Autoren (26,66,68) nicht als erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom.

Eine positive Familienanamnese, die bei 4,2% unserer Patientinnen vorlag, wird als Risikofaktor für ein Mammakarzinom gewertet (4,55,68,100). Nach Anderson (4) sollen bei diesen Frauen auch Krebserkrankungen beider Brüste und andere Neoplasien häufiger vorkommen. Seinen Untersuchungen nach tritt bei 30% der Töchter an Brustkrebs erkrankter Frauen ebenfalls ein Mammakarzinom auf, während dies bei Schwestern nur in 11% der Fälle zu beobachten ist. Auch in unserem Kollektiv war die Zahl betroffener Töchter höher als die der Schwestern; das Verhältnis war 3 : 2 .

Schon früher an einem Karzinom erkrankt waren 10,2% unserer Patientinnen, was nach Meinung anderer Autoren (4,55,68,100) ebenfalls eine Prädisposition für eine Brustkrebserkrankung bedeutet. Nach Kelsey (55) gilt dies insbesondere für Frauen mit Endometrium-, Ovarial- oder Kolonkarzinomen. Auch in unserem Kollektiv hatte die Hälfte der Patientinnen vorher ein Endometriumkarzinom gehabt; Ovarial- und Kolonkarzinome traten jedoch nur je einmal auf.

Symptomatik:

Ein palpabler Tumor gilt als das führende Symptom eines Mammakarzinoms; die Angaben über die Häufigkeit in der Literatur (25,39,46) liegen zwischen 65% und 78%. Wir fanden dieses Symptom noch häufiger - bei 89,2% unserer Patientinnen.

Schmerzen oder eine Sekretion aus der Mamille sind wesentlich seltener Zeichen einer Brustkrebserkrankung. Donegan (25) berichtet über Schmerzen bei 15% , über eine Sekretion aus der Mamille bei 9% seiner Patientinnen. In unserem Kollektiv klagten 20,5% der Frauen über Schmerzen, 7,3% über eine Absonderung aus der Brustwarze. Für Haagensen (46) ist gerade der schmerzlose Knoten in der Brust typisches Zeichen eines Mammakarzinoms.

Die große Zahl sichtbarer Veränderungen der Brust in unserem Kollektiv (51,2%) kann von anderen Autoren (25,39,46,61) nicht bestätigt werden. Dies mag unter anderem daran liegen, daß meist nur die Häufigkeit einzelner sichtbarer Phänomene wie beispielsweise Rötung oder Einziehung der Haut angegeben wird.

Welch große Bedeutung der Selbstuntersuchung der Brust zukommt, läßt sich daran erkennen, daß die Mehrzahl unserer Patientinnen (55%) ihren Tumor zuerst entdeckten. In anderen Studien (18,25,47) traf dies noch häufiger - auf 75% bis 90% der Frauen - zu.

Andererseits beobachtete Haagensen (47), daß der Anteil der von seiten des Arztes entdeckten Karzinome von 1935 bis 1980 stetig zunahm. Lag er 1940 noch bei 10%, so waren es von 1968 bis 1980 bereits 22%. Der Autor führt dies auf ein größeres ärztliches Interesse an der Brustkrebserkrankung und eine verbesserte Untersuchungstechnik zurück. In unserem Kollektiv waren 31% der Karzinome durch den Arzt, 12% allein durch Diagnostik entdeckt worden.

Klinischer Untersuchungsbefund:

Der klinischen Untersuchung - bestehend aus Inspektion und Palpation der Brust und der Lymphabflußgebiete - kommt eine wesentliche Bedeutung bei der Erkennung des Brustkrebses zu. Als Zeichen für eine bösartige Veränderung gelten unter anderem (25,43,46,61,63,100):

- Hauteinziehungen oder Orangenhaut
- Rötung oder Hypervaskularisierung
- Einziehung der Mamille
- eine einseitige Sekretion aus der Mamille
- ekzemartige Veränderungen der Mamille

Die bei unseren Patientinnen erhobenen Befunde bestätigen die Bedeutung der oben genannten klinischen Zeichen eines Mammakarzinoms. In 95,3% der Fälle fand sich ein derber tastbarer Knoten, der in 44,1% zu einer Einziehung der Haut oder Mamille geführt hatte. Die übrigen oben aufgeführten Symptome traten - wie auch von anderen Autoren (25,46,61) berichtet wird - bei weniger als 10% der Patientinnen auf.

Lokalisation des Primärtumors:

Die in mehreren Untersuchungen (17,25,33,46) beobachtete Tendenz des Mammakarzinoms in der linken Brust etwas häufiger aufzutreten als in der rechten, konnten wir in unserer Studie nicht nachvollziehen. Wir fanden 46,5% der Mammakarzinome in der linken Brust und 52,2% in der rechten. Einen beidseitigen Befall zeigen nach Angaben von Donegan (25) und Haagensen (46) 1,0% bis 1,2% der Patientinnen, in unserem Kollektiv 1,3%.

Betrachtet man die Beobachtungen verschiedener Autoren (25,33,41,46,51,80,98) über die Lokalisation des Tumors innerhalb der Brustdrüse, so fällt auf, daß der obere äußere Quadrant mit Abstand am häufigsten Sitz eines Mammakarzinoms ist (in 37% - 55% der Fälle). Haagensen (46) versucht dieses Phänomen damit zu erklären, daß dieser Quadrant im Vergleich zu den anderen mehr Brustdrüsengewebe enthält und sich somit dort auch häufiger ein Karzinom entwickeln kann.

Im unteren inneren Quadranten wird vergleichsweise selten ein Karzinom festgestellt - in 5% bis 9% der Fälle. Die übrigen Quadranten einschließlich des zentralen Bereichs um die Mamille sind nach den Angaben der oben genannten Autoren in 8% bis 18% der Fälle Sitz des Primärtumors. Die bei unseren Patientinnen gefundene Verteilung der Karzinome auf die einzelnen Quadranten der Brust entspricht den hier erwähnten Ergebnissen der Literatur.

Stadieneinteilung:

Um das Ausmaß des Tumorbefalls festzulegen, werden die Größe des Primärtumors - T, der Befall der regionalen Lymphknoten - N und das Vorhandensein von Fernmetastasen - M untersucht und nach einem von der Union Internationale Contre Le Cancer (96) vorgeschlagenen System eingeteilt. Da die klinische Beurteilung mit einer gewissen Unsicherheit belastet ist, wird nach der Operation anhand des histopathologischen Befundes erneut eine Klassifizierung vorgenommen.

Der auf Grund des Tastbefundes ermittelte Tumordurchmesser ist im Mittel größer als der am Resektionspräparat gemessene. Lacour (61) berichtet in seiner Studie über eine mittlere Tumorgöße von 36 mm nach der klinischen und 27 mm nach der histopathologischen Untersuchung; wir fanden ein Verhältnis von 32 mm nach dem Tastbefund zu 25 mm nach der Messung.

Die von Koller und Stamm (57) beobachtete Tendenz, daß im Vergleich zu früher vermehrt Frühstadien des Brustkrebses erfaßt werden, wird durch die vorliegende Untersuchung bestätigt. Der Anteil früher Tumorstadien ist im Vergleich zu anderen Studien (7,28,42,51,56,60) relativ hoch; 56% der Karzinome waren postoperativ dem Stadium T 1, 30% dem Stadium T2 und 13% den Stadien T 3-4 zuzurechnen. Die Ergebnisse von Bastert (7) und Friedl (41) kommen den unseren am nächsten.

Die Lymphknoten hatte man bei 36% unserer Patientinnen klinisch als befallen betrachtet. Lacour (61) berichtet über klinisch positive Lymphknoten bei 38%, Fournier (39) bei 36% seiner Patientinnen. Zwischen palpatorischer und histopathologischer Beurteilung des Lymphknotenstatus fanden sich bei uns folgende Unterschiede: in 8,4% der Fälle ergab die klinische Untersuchung einen falsch positiven Befund, in 19,5% einen falsch negativen. Bei 22,2% der Patientinnen hatte man das Ausmaß der Infiltration falsch eingeschätzt.

Fisher (33) fand eine falsch positive klinische Beurteilung der Lymphknoten in 24%, eine falsch negative in 39% der Fälle. Nach Haagensen (47) liegt die Rate falsch positiver klinischer Untersuchungsergebnisse bei 22%, falsch negativer bei 30%. Die Prozentzahlen von Cutler (23) liegen noch höher. Bei allen genannten Autoren liegt die Rate falsch negativer klinischer Befunde höher als die falsch positiver.

Die postoperative Stadieneinteilung der Lymphknoten nach dem TNM-System zeigt in unserem Kollektiv eine ähnliche Häufigkeitsverteilung wie in der Untersuchung von Friedl (41); er fand in 49,3% der Fälle ein Stadium N 0, in 26,7% ein Stadium N 1, in 13,4% ein Stadium N 2 und in 2,1% ein Stadium N 3.

Diagnostik:

Bei der Erkennung maligner Veränderungen der Brust spielt die klinische Untersuchung nach wie vor eine tragende Rolle. Ergänzt wird sie durch die Mammografie, die Punktionszytologie und in letzter Zeit vermehrt auch durch die Ultraschalluntersuchung. Da jede dieser Methoden mit einer gewissen Fehlerquote belastet ist, empfehlen Frischbier und Lohbeck (43) die kombinierte Anwendung mehrerer Verfahren um so die Treffsicherheit der Diagnostik zu erhöhen.

Die klinische Untersuchung ergab bei den von uns untersuchten Patientinnen in 92,7% den Verdacht auf ein Mammakarzinom. Andere Autoren (2,43,59,92,94) berichten über eine Treffsicherheit von 82% bis 95%. Die Zuverlässigkeit der klinischen Untersuchung hängt nach Fisher (35) von der Größe des Tumors ab. Karzinome mit einem Durchmesser bis zu zwei Zentimeter (T 0 und T 1) waren bei uns in 87% der Fälle klinisch richtig beurteilt, bei einer Größe von mehr als zwei Zentimetern kamen keine Fehldiagnosen mehr vor.

Im Vergleich zu anderen Untersuchungen liegen diese Werte recht hoch. Frischbier und Lohbeck (43) berichten über eine Treffsicherheit der klinischen Untersuchung für Tumore des Stadiums T 1 von 68%, für T 0 und T 1 zusammengefaßt von 45% und für T 2-4 von 84% bis 100%. Almaric (2) fand bei der klinischen Untersuchung von Tumoren des Stadiums T 0 und T 1 in 41% der Fälle falsch negative Ergebnisse.

Die Mammografie übertrifft in ihrer diagnostischen Zuverlässigkeit die klinische Untersuchung besonders bei kleinen Tumoren (43, 59) und leistet so einen wichtigen Beitrag zur Früherkennung des Brustkrebses (89). In den Studien verschiedener Autoren (2,43,59,92) liegt die Treffsicherheit der Mammografie zwischen 91% und 95%; wir ermittelten einen etwas höheren Wert - 97,6%.

Die Kombination von Mammografie und klinischer Untersuchung ergab bei uns in 99,1% der Fälle eine richtige Diagnose. Stewart (92) erreicht bei Anwendung beider Methoden eine Treffsicherheit von 97%.

Für die Punktionszytologie errechneten wir eine Treffsicherheit von 90,7%; die Angaben in der Literatur (2,8,11,43,59,94) liegen zwischen 86% und 98%.

Die Behandlung des Mammakarzinoms:

Die Diskussion um das beste Behandlungskonzept für die Brustkrebserkrankung ist auch heute noch nicht abgeschlossen. Bezüglich des chirurgischen Vorgehens ist in letzter Zeit ein Trend zu eher eingeschränkten bis hin zu brusterhaltenden Operationen zu sehen (3,6,69,78). Der Grund hierfür liegt nach Meuret (69) im Wandel des tumorbiologischen Konzepts. Während Halstedt (48) das Mammakarzinom als eine lokale Erkrankung, die sich per continuitatem in die Peripherie ausbreitet, ansah, geht man heute dazu über den Brustkrebs eher als eine systemische Erkrankung aufzufassen. Unter diesem Aspekt können auch noch so radikale Operationen keine Heilung bringen.

Der Wert der postoperativen Strahlenbehandlung ist umstritten. Während Stjernswärd (93) die Nachbestrahlung ganz ablehnt, sehen andere Autoren (10,24,72,84) ihren Wert besonders in der Verringerung der Lokalrezidivrate. Nach den Empfehlungen des Ausschusses "Onkologie" der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (42) sollte von der routinemäßigen prophylaktischen Nachbestrahlung heutzutage Abstand genommen werden, da auch die Strahlenbehandlung Nebenwirkungen und Spätfolgen hat und so einer strengen Indikationsstellung bedarf.

Über den Nutzen der adjuvanten Chemotherapie wurden zahlreiche Untersuchungen gemacht (13,14,15,19,31,38,83,85). Die meisten Autoren stellen eine Verbesserung der Rezidiv- und Überlebensraten bei nodal positiven Frauen fest. Voraussetzung für den Erfolg einer Chemotherapie ist eine ausreichende Dosierung. Nach den Untersuchungen von Bonadonna (15) und Rossi (81) sollte bei Anwendung des CMF-Schemas 85% der errechneten Dosis nicht unterschritten werden.

Eine Aussage über den Nutzen der adjuvanten Hormonbehandlung ist nach Wander und Nagel (100) heute noch nicht möglich, da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Die Histologie des Primärtumors:

Die Angaben im Schrifttum zur Häufigkeit der einzelnen histologischen Typen lassen sich nur schwer mit den Ergebnissen unserer Untersuchung vergleichen, da andere Untersucher meist andere Maßstäbe der Tumordifferenzierung anlegen (zit. nach Bässler (5)).

Die Häufigkeit invasiver Karzinome wird mit 73% bis 89% angegeben, der Anteil nicht invasiver Formen mit 4% bis 15% (5,33,43,51,80). Wir fanden bei 78,7% der Patientinnen invasive und bei 3,7% nicht invasive Karzinome. Zu den speziellen histologischen Formen zählen unter anderem das Paget-Karzinom, das muzinöse, das medulläre oder papilläre Karzinom. Diese Sonderformen kommen nach Bässler (5) und Hermann (51) in 6% bis 8% der Fälle vor; wir fanden doppelt soviele Tumore dieses Typs.

Das invasiv szirrhöse Karzinom ist die mit Abstand häufigste Form des Brustkrebses; etwa ein Drittel der Tumore werden diesem histologischen Typ zugerechnet (5,41); in unserem Kollektiv waren es 37%. An zweiter Stelle kamen bei uns die gemischten Tumore ohne Bevorzugung eines Zelltyps (16,8%). Rilke (80) fand diese Mischformen in 17% der von ihm untersuchten Präparate, Bässler (5) berichtet über 39%. Das Paget-Karzinom kommt nach Angaben der Literatur (5,25,33,51,80) in 2% bis 4% der Fälle vor, die übrigen speziellen histologischen Formen werden bei 0,3% bis 7% der Patientinnen beobachtet. Dies entspricht auch unseren Untersuchungen.

Da bei kleinen früh entdeckten Karzinomen vermehrt brusterhaltende Operationsverfahren angewendet werden, ist die Frage nach der Häufigkeit multizentrisch wachsender Tumore von besonderem Interesse. Wir fanden in 26% der Präparate weitere Karzinomherde im umliegenden Brustdrüsengewebe. Fisher (33) berichtet über multifokales Wachstum bei 13%, Rilke (80) bei 33% der untersuchten Tumore. Kalbfleisch (54), der die Mammaamputationspräparate in besonderen histologischen Großflächenschnitten untersuchte, konnte in 66% der Fälle multizentrische Tumorherde nachweisen.

Tumorgröße:

Die Hälfte der Karzinome unseres Kollektivs waren kleiner als zwei Zentimeter, 32% zwischen zwei und fünf und 8% über fünf Zentimeter im Durchmesser groß. Diese Prozentzahlen entsprechen in etwa den Untersuchungsergebnissen von Bastert (7) und Friedl (41). In älteren Studien (5,28,46,56) liegt der Anteil der Tumore größer als zwei Zentimeter wesentlich höher - zwischen 70% und 87%. Der mittlere Durchmesser der Mammakarzinome wird in der Literatur (28,33,51,61) mit 26-33 Millimeter angegeben, wir errechneten 25,5 Millimeter.

Der Lymphknotenstatus:

Die histologische Untersuchung der Lymphknoten ergab bei 50% unserer Patientinnen einen positiven Befund. Im Mittel hatte man acht Lymphknoten entfernt. Andere Autoren (30,36, 37,62,71,80,97,98) fanden bei 41% bis 64% ihrer Patientinnen Lymphknotenmetastasen. Die Zahl der im Durchschnitt entfernten Lymphknoten beträgt in der Studie von Fisher (36) 19,9, bei Lacour (61) - 14,5.

Bei 42,2% unserer Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen waren ein bis drei Lymphknoten vom Karzinom infiltriert, bei 49,4% vier und mehr. In der Literatur (37,46,51,98) liegt der Anteil der Patientinnen mit ein bis drei befallenen Lymphknoten etwas höher (46% bis 57%), der mit mehr als vier zwischen 43% und 54%.

Die Lokalisation des Primärtumors innerhalb der Brustdrüse hat Einfluß auf die Häufigkeit von axillären Lymphknotenmetastasen. Nach den Untersuchungen von Valagussa (98) weisen Karzinome in den beiden äußeren Quadranten der Brust häufiger einen Befall der axillären Lymphknoten auf als medial gelegenen Tumore. Diese Beobachtung konnten wir für unser Kollektiv bestätigen.

Der Verlauf der Erkrankung:

Die Angaben in der Literatur (41,53,56,91) über die Häufigkeit von Rezidiven reichen von 27% bis 44%. Auf Grund des jeweils unterschiedlichen Beobachtungszeitraumes und der andersartigen primären Behandlung sind diese Prozentzahlen nur schwer mit unseren Ergebnissen vergleichbar.

Während eines mittleren Beobachtungszeitraumes von 53 Monaten trat bei 34,5% unserer Patientinnen ein Rezidiv auf. In mehr als der Hälfte der Fälle handelte es sich um Knochenmetastasen, 25,5% hatten ein lokoregionales Rezidiv, 24% Lungenmetastasen und 12,4% ein Mammarkarzinom in der verbliebenen Brust entwickelt.

Auch Donegan (25), Heberling (49) und Schumann (90) berichten über eine bevorzugte Lokalisation der Metastasen im Skelet und Operationsgebiet, gefolgt von Absiedlungen in der Lunge. Ein zweites Karzinom in der kontralateralen Brust stellten andere Autoren (41,56,65,77) bei 5% bis 15% ihrer Patientinnen fest.

Nach den Untersuchungen von Kelsey (55) haben Frauen mit Brustkrebs ein erhöhtes Risiko an einem weiteren Malignom zu erkranken. Friedl (41) und Senn (86) beobachteten bei 4% ihrer Patientinnen ein zweites Karzinom; wir stellten dies ebenso häufig fest.

Die Untersuchung des zeitlichen Auftretens der Rezidive in unserem Kollektiv zeigt, daß mehr als 60% innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Operation entdeckt werden. Andere Autoren (10,49,67,98) bestätigen diese Beobachtung.

Ausscheiden aus der Studie:

Bei Abschluß der Untersuchung im Frühjahr 1983 waren 32% unserer Patientinnen gestorben. In 57% der Fälle galt das Mammarkarzinom gesichert als Todesursache; in 11% war es als höchst wahrscheinlich anzunehmen. Adair (1), der über einen Beobachtungszeitraum von 30 Jahren verfügt, gibt ebenfalls bei 70% seiner verstorbenen Patientinnen das Mammarkarzinom als Todesursache an.

Rezidivraten:

Aus zahlreichen Untersuchungen des Schrifttums (1,13,21, 28,34,44,74,98) geht hervor, daß vor allem die Größe des Primärtumors und der Befall der regionalen Lymphknoten die Rezidivhäufigkeit beeinflussen. Stenkvist (91) berichtet, daß auf Grund der Ergebnisse der histologischen Untersuchung und klinischer Informationen über die Patientin mit einer Genauigkeit bis zu 90% eine Voraussage über das Auftreten eines Rezidivs innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Operation möglich ist.

Fisher (28) beobachtete, daß mit wachsendem Tumordurchmesser auch vermehrt Metastasen auftreten; dies konnten wir bestätigen. Für Karzinome mit einem Durchmesser bis zu zwei Zentimeter ermittelten wir eine Rezidivrate von 24%, zwischen zwei und fünf - von 43% und über fünf Zentimeter - von 74%. Valagussa (98) fand ähnliche Werte.

Der metastatische Befall der axillären Lymphknoten gilt als wichtigstes Kriterium für die Abschätzung des Metastasierungsrisikos. Die Untersuchungen von B. Fisher (29) und E. R. Fisher (36) zeigen, daß die Prognose der Erkrankung dabei im wesentlichen durch die Anzahl der befallenen Lymphknoten bestimmt wird. Sind mehr als drei Lymphknoten befallen, so steigt die Rezidivrate im Vergleich zu Patientinnen mit weniger als drei Lymphknotenmetastasen sprunghaft an.

Bei 18% unserer Patientinnen mit negativen und bei 46% mit positiven Lymphknoten trat während unseres Untersuchungszeitraumes eine Metastasierung auf. Waren bis zu drei Lymphknoten vom Karzinom infiltriert, so fand sich eine Rezidivrate von 25%, bei mehr als drei Lymphknoten von 63%. Diese Werte stimmen mit den Ergebnissen von Nemoto (74) überein. In den Studien von W. Donegan (25), B. Fisher (28), E. R. Fisher (37) und P. Valagussa (98) liegt die Rezidivrate jeweils etwas höher.

Die Beobachtung von Fisher (34), daß mit dem Ausmaß der Lymphknoteninfiltration - insbesondere bei Durchbruch der Lymphknotenkapsel - die Rezidivrate steigt, konnten wir in unserer Untersuchung bestätigen.

Überlebensraten:

Ein direkter Vergleich der Fünf-Jahres-Überlebensraten unseres Kollektivs mit den Ergebnissen anderer klinischer Studien ist zwar nur bedingt möglich, dennoch sei im folgenden eine Gegenüberstellung gestattet.

Für das Gesamtkollektiv errechneten wir eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 68,4%, ein Wert, der sich gut in den Rahmen der Ergebnisse anderer Untersuchungen (2,16,20,30,51, 53,97,98) einfügt.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für das Stadium N 0 wird in der Literatur (25,30,51,64,71,80,82,98) mit 78% bis 89% angegeben. Wir fanden in Übereinstimmung mit Lacour (61) 86%. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen läßt nach Untersuchungen von Donegan (25), Fisher (30) und Nemoto (74) die Fünf-Jahres-Überlebensrate auf 46% bis 49% sinken. Die Werte von Lacour (61) - 58% - und Valagussa (98) - 61% - kommen unserem Ergebnis - 59% - am nächsten.

Die Angaben im Schrifttum über die Fünf-Jahres-Überlebensrate in Korrelation zur Zahl der befallenen Lymphknoten sind sehr unterschiedlich. Bei Befall von ein bis drei Lymphknoten werden Werte zwischen 62% und 77% genannt, bei mehr als drei positiven Lymphknoten zwischen 32% und 52% (30,51, 71,98). Wir errechneten für Patientinnen mit bis zu drei Lymphknotenmetastasen eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 65,4%, bei vier und mehr von 57%.

Wie sehr die Prognose der Erkrankung von der Größe des Primärtumors zur Zeit der Diagnosestellung abhängt, zeigen die Untersuchungen von Donegan (25) und Fisher (28); je größer der Tumor desto geringer ist die Überlebenschance. Auch in der vorliegenden Untersuchung sanken die Überlebensraten mit steigendem Tumordurchmesser.

Die Stadieneinteilung des Mammakarzinoms, die sowohl die Größe des Primärtumors als auch den Lymphknotenstatus und das Vorhandensein von Fernmetastasen berücksichtigt, ist gleichfalls ein gutes Maß für die Prognose der Erkrankung. Für das Stadium I fanden wir - ähnlich wie Donegan (25) und Spitalier (88) - eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 86%. Baker (6) und Dietz (24) geben höhere Werte (91% und 96%) an.

Die von uns für das Stadium II ermittelte Fünf-Jahres-Überlebensrate von 72% liegt im Rahmen der Ergebnisse oben genannter Autoren (6,24). Von den Patientinnen mit Mammakarzinomen des Stadiums III lebten bei uns nach fünf Jahren noch 52%. Donegan (25) berichtet über 41%, Baker (6) über 47%. Sind Fernmetastasen vorhanden (Stadium IV), so sinkt nach Angaben anderer Autoren (9,24,25,52) die Fünf-Jahres-Überlebensrate unter 10%; wir ermittelten für diese Stadium einen Wert von 6%.

Für Tumoren des Stadiums T 1-2, N 0, M 0 fand Montague (70) eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 83%, wir von 86%. Notter (76), der in seiner Veröffentlichung die Ergebnisse mehrerer Studien zusammenfaßt, berichtet über Werte zwischen 70% und 91%.

Die Lokalisation des Primärtumors innerhalb der Brustdrüse beeinflusst nach den Untersuchungen von Fisher (27) und Nemo-to (75) die Prognose der Erkrankung nur unwesentlich. Einzig der Befall mehrerer Quadranten bewirkt ein Absinken der Überlebensrate. Donegan (25) ermittelte für Karzinome in der medialen Brusthälfte eine etwas niedrigere Fünf-Jahres-Überlebensrate als für die in der lateralen lokalisierten. Die Ergebnisse unserer Untersuchung entsprechen den Beobachtungen oben genannter Autoren.

Der histologische Typ des Tumors beeinflusst nach Hutter (52), der über ein Kollektiv von 23000 Patientinnen berichtet, die Fünf-Jahres-Überlebensrate nur wenig. Für die meisten Formen liegt sie zwischen 60% und 70%. Eine Ausnahme bilden die nicht invasiven Karzinome und speziell differenzierte Tumoren. Hermann (51) gibt für erstgenannte einen Wert von 90%, für die speziellen histologischen Typen einen Wert zwischen 75% und 83% an.

Wir errechneten für nicht invasive Karzinome eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 92%, für invasiv wachsende von 66% und für spezielle Formen von 76%.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In den Jahren 1973 bis 1979 wurden an der I. Frauenklinik der Universität München 381 Patientinnen wegen eines primären Mammakarzinoms behandelt. Das Durchschnittsalter betrug 58 Jahre.

Das führende Symptom aller Karzinome war ein derber tastbarer Knoten, der in der Hälfte der Fälle von der Patientin selbst, zu einem Drittel zuerst vom Arzt entdeckt wurde. Die meisten Tumoren fanden sich im oberen äußeren Quadranten der Brust, die übrigen Quadranten und der zentrale Bereich um die Mamille waren in etwa gleich häufig betroffen. Bei einem Fünftel der Patientinnen waren bereits mehrere Quadranten der Brust infiltriert. Der auf Grund des Tastbefundes ermittelte Tumordurchmesser lag im Durchschnitt bei 32 Millimeter, nach der Messung am Resektionspräparat bei 25 Millimeter.

Betrachtet man die Klassifizierung der Tumoren nach dem TNM-System, so zeigt sich, daß die Hälfte postoperativ dem Stadium pT 1, ein Drittel dem Stadium pT 2 zugerechnet werden konnte. Die postoperative Klassifizierung der Lymphknoten ergab in 43% der Fälle ein Stadium pN 0 und ebenso häufig ein Stadium pN 1-3. Bei 14% der Patientinnen hatte man die Lymphknoten nicht entfernt. Präoperativ hatte man bei 8,4% der Patientinnen die Lymphknoten falsch positiv und bei 19,5% falsch negativ beurteilt. In 5% der Fälle fanden sich postoperativ Fernmetastasen (Stadium pM 1).

Die Analyse der Untersuchungsergebnisse der verschiedenen diagnostischen Verfahren ergab für die Mammografie eine Treffsicherheit von 97,6%, für die klinische Untersuchung von 92,7%. Wendete man beide Untersuchungsmethoden gleichzeitig an, so erhöhte sich die Treffsicherheit auf 99,1%.

Alle Patientinnen unseres Kollektivs wurden an der Brust operiert. In der Regel wählte man als Operationsmethode die erweiterte Mastektomie mit Ausräumung der axillären Lymphknoten. Eine postoperative Bestrahlung der Brustwand und des Lymphabflußgebietes erhielten 78,5% der Frauen. Nur weniger als zehn Prozent der Patientinnen wurden adjuvant mit Hormonen oder einer Zytostatikakombination behandelt.

Die histologische Untersuchung des Operationspräparates ergab in 79% der Fälle ein invasives und in 4% ein nicht invasives Karzinom. Spezielle histologische Formen - wie ein tubuläres, muzinöses, medulläres oder Paget-Karzinom - fanden sich in 17% der Fälle. Der mit Abstand am häufigsten vorkommende Typ war das invasiv szirrhöse Karzinom. Ein Paget-Karzinom wurde bei 3,4% der Patientinnen festgestellt. Die Hälfte der Resektionspräparate der Axilla enthielt Lymphknotenmetastasen, im Mittel waren fünf Lymphknoten befallen.

Während unseres Beobachtungszeitraumes von durchschnittlich 53 Monaten trat bei einem Drittel der Patientinnen ein Rezidiv auf. In etwa der Hälfte der Fälle handelte es sich um Knochenmetastasen, in je einem Viertel um ein lokoregionales Rezidiv oder Lungenmetastasen. 64% der Rezidive wurden innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Operation festgestellt. Ein zweites Malignom entwickelten 4% der Patientinnen.

Bei Abschluß der Untersuchung waren 32% der Patientinnen gestorben, 65% lebten noch. Frei von einem Rezidiv waren 86% der lebenden Patientinnen. In 3% der Fälle konnte keine Angabe über den Verbleib gemacht werden.

Die Korrelation zwischen Rezidivrate und pathohistologischem Untersuchungsbefund ergab, daß die Metastasierungshäufigkeit direkt proportional zum Tumordurchmesser und der Anzahl der befallenen Lymphknoten ansteigt. Auch das Ausmaß der Lymphknoteninfiltration beeinflußt die Rezidivrate.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate des Gesamtkollektivs betrug 68%. Einen großen Einfluß auf die Überlebensrate hat nach unseren Untersuchungen sowohl die Größe des Primärtumors als auch der Status der axillären Lymphknoten. Für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall ermittelten wir eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 86%, mit Lymphknotenmetastasen von 59%.

Anhand der Ergebnisse der pathohistologischen Untersuchung läßt sich somit bereits zum Zeitpunkt der Operation eine Aussage über das Risiko einer späteren Metastasierung und die Überlebenschance der Patientin machen.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAIR F. et al. (1974):
Long-term followup of breast cancer
patients: The 30-year report
Cancer 33: 1145-1150
2. ALMARIC R. et al. (1981):
Filiabilite dans la senografie dans le
cancer du sein
Senologia Vol. 6: 147-150
3. ALMARIC R. (1983):
Conservation therapy of potentially
curable breast cancer
Vortrag : I.st international symposium
symposium on advances in early detection
and treatment of breast cancer
München, 23-25. März 1983
4. ANDERSON D. E. (1982):
Die familiäre und genetische Prädisposi-
tion bei Erkrankungen der weiblichen
Brustdrüse
in: FRISCHBIER: Die Erkrankungen der
weiblichen Brustdrüse, Kap. 1
Thieme-Verlag Stuttgart
5. BÄSSLER R. (1978):
Die Pathologie der Brustdrüse
Springer Verlag Berlin
6. BAKER R. (1981):
A comparison of modified radical mastec-
tomy to radical mastectomy in the treat-
ment of operable breast cancer
in: LEWISON-MONTAGUE: Diagnosis and
treatment of breast cancer, Kap. 19
Williams & Wilkins, Baltimore

7. BASTERT G. (1983):
Aktueller Stand der Therapie
des Mammakarzinoms
Therapiewoche 33: 6747-6758
8. BAUERMEISTER D. E. (1980):
The role of limitations of frozen
section and needle aspiration biopsy
in breast cancer diagnosis
Cancer 46: 947-949
9. BEAUFORT F. (1982):
Remissionserhaltung durch zytostatische
Dauertherapie beim metastasierenden
Mammakarzinom
Onkologie-Sonderheft zu Band 5: 52-54
10. BERG-SCHLOSSER V. et al. (1981):
Die Bedeutung der postoperativen
Strahlenbehandlung zur Senkung der
Lokalrezidivrate beim Mammakarzinom
Strahlentherapie 157: 705-712
11. BJURSTAM N. et al. (1973):
Mammography in diagnosis of breast cancer
13. Internationaler Kongreß für
Radiologie, Madrid 1973
Excerpta med. (Amst.) Sect. XIV
12. BLOOM H. J. G. (1965):
The influence of delay on the natural
history and prognosis of breast cancer
Brit. J. Cancer 19: 228-262

13. BONADONNA G. et al. (1976):
Combination chemotherapy as an adjuvant
treatment in operable breast cancer
New England J. Med. 294, 8: 405-410
14. BONADONNA G. et al. (1977):
The CMF-Program for operable breast
cancer with positive axillary nodes
Cancer 39: 2904-2915
15. BONADONNA G. et al. (1981):
Dose-reponse effect of adjuvant
chemotherapy in breast cancer
New England J. Med. 304, 1: 10-15
16. BRADY L. W. et al. (1977):
Cancer of the breast - the role of
radiation therapy after mastectomy
Cancer 39: 2868-2874
17. BUSK T., CLEMENSEN J. (1947):
The frequencies of left-sided and
right-sided breast cancer
Brit. J. Cancer 1: 345
18. BUTTLAR C., TEMPLETON A. (1983):
The size of breast masses at presentation
Cancer 51: 1750-1753
19. BUZDAR A. U. et al. (1979):
Postoperative adjuvant chemotherapy
with Fluoruracil, Doxorubicin,
Cyclophosphamide and BCG-Vaccine
JAMA 242: 1509-1513

20. CHU A. M., KIEL K. (1982):
Comparison of adjuvant postoperative
radiotherapy and multiple-drug
chemotherapy (CMF-VP) in operable breast
cancer patients with more than four
positive axillary lymph nodes
Cancer 50: 212-218
21. CONTESSO G. ET AL. (1982):
Pathologisch-anatomische Faktoren, die
die Prognose des Mammakarzinoms
bestimmen
in FRISCHBIER: Die Erkrankungen der
weiblichen Brustdrüse, Kap. 5
Thieme-Verlag Stuttgart
22. CUTLER S. J., EDERER F. (1958):
Maximum utilization of the life table
method analyzing survival
J. Chronic Dis. 8: 699-713
23. CUTLER S. J. et al. (1970):
Clinical assessment of lymph nodes in
carcinoma of the breast
Surg. Gynecol. Obstet. 131: 41-52
24. DIETZ R., MEISER N. (1978):
Ergebnisse der postoperativen
Mammakarzinombehandlung mit der
bienergetischen Elektronenpendel-
bestrahlung
Strahlentherapie 154: 475-478 (Nr.7)
25. DONEGAN W. L., SPRATT J. S. (1979):
Cancer of the breast
W. B. Saunders Company Philadelphia

26. DUNN J. E. (1969) :
Epidemiology and possible identification
of high-risk groups that could develop
cancer of the breast
Cancer 23: 775
27. FISHER B. et al. (1969):
Location of breast carcinoma and
prognosis
Surg. Gyn. Obstet. 129: 705
28. FISHER B. et al. (1969):
Cancer of the breast: size of neoplasm
and prognosis
Cancer 24: 1071-1080
29. FISHER B. et al. (1970):
Number of lymph nodes examined and the
prognosis of breast carcinoma
Surg. Gyn. Obstet. 131: 79-88
30. FISHER B. et al. (1975):
Ten year follow-up results of patients
with carcinoma of the breast in a co-
operative clinical trial evaluating
surgical adjuvant chemotherapy
Surg. Gyn. Obstet. 140: 528-534
31. FISHER B. et al. (1980):
The contribution of recent NSABP clinical
trials of primary breast cancer therapy
to an understanding of tumor biology -
an overview of findings
Cancer 46: 1009-1025

32. FISHER E. R. et al. (1975):
Pathologic findings from the national
surgical adjuvant breast project
(protocol no. 4)
I. Observations concerning the
multicentricity of mammary cancer
Cancer 35: 247-254
33. FISHER E. R. et al. (1975):
The pathology of invasive breast cancer
Cancer 36: 1-85
34. FISHER E. R. et al. (1976):
Pathologic findings from the national
surgical adjuvant breast project
(protocol no. 4)
II. The significance of extranodal
extension of axillary metastases
Am. J. Clin. Pathol. 65: 439-444
35. FISHER E. R. et al. (1978):
Detection and significance of occult
axillary node metastases in patients
with invasive breast cancer
Cancer 42 (4): 2025-2031
36. FISHER E. R. et al. (1978):
Pathologic findings from the national
surgical adjuvant breast project
(protocol no 4)
V. Significance of axillary nodal
micro- and macrometastases
Cancer 42: 2032-2038

37. FISHER E. R. et al. (1980):
Pathologic findings from the national
surgical adjuvant breast project
(protocol no. 4)
VI. Discriminants for five-year
treatment failure
Cancer 46: 908- 918
38. FISHER E. R. et al. (1983):
Pathologic findings from the national
surgical adjuvant breast project
(protocol no. 4)
VIII. Relationship of chemotherapeutic
responsivness to tumor differentiation
Cancer 51: 181-191
39. von FOURNIER D., von der BUSCHE U. (1974):
Ergebnisse einer Vorsorgesprechstunde
für Erkrankungen der Brust unter
besonderer Berücksichtigung der
Karzinomdiagnostik
Med. Welt (Berlin) 25: 1609-1615
40. FRENTZEL-BEYME R. et al. (1979):
Krebsatlas der BRD
Krebssterblichkeit in den Ländern der
BRD 1955-1975
Springer Verlag Berlin
41. FRIEDL W. et al. (1980):
10-Jahresergebnisse der Heidelberger
Studie; Chirurg. Univ.-Klinik Heidelberg
Strahlenklinik der Univ. Heidelberg

42. FRISCHBIER H-J. et al. (1977):
Zur gegenwärtigen Situation der
Diagnostik und Behandlung des
Mammakarzinoms - Empfehlungen des
Ausschusses "Onkologie" der
Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie
und Geburtshilfe
Gyn. und Geburtshilfe 1: 29-42
43. FRISCHBIER H-J., LOHBECK H. U. (1977):
Frühdiagnostik des Mammakarzinoms
Thieme Verlag Stuttgart
44. FRISCHBIER H-J. (1982):
Die Erkrankungen der weiblichen
Brustdrüse
Thieme Verlag Stuttgart
45. GALLAGER H. S. (1978):
Pathologic diagnosis and differential
diagnosis
in: GALLAGER H. S., LEIS H. P.:
The breast, S.170-180
C. V. Mosby-Verlag St. Louis
46. HAAGENSEN C. D. (1971):
Diseases of breast
W. B. Saunders Company Philadelphia
47. HAAGENSEN C. D. et al. (1981):
Breast carcinoma - risk and detection
W. B. Saunders Company Philadelphia
48. HALSTED W. S. (1907):
The results of radical operations for
the cure of carcinoma of the breast
Ann. Surg. 46: 1

49. HEBERLING D. et al. (1984):
Klinische und pathologische Aspekte zur
Metastasierung des Mammakarzinoms
Geburtshilfe u. Frauenheilkunde 44: 79-83
50. HENDERSON C., CANELLOS G. P. (1980):
Cancer of the breast
The New England J. Med. 302, 2: 78-90
51. HERMANN R. E. (1984):
Langzeitergebnisse eingeschränkt
radikaler und brusterhaltender
Operationen beim Mammakarzinom
Chirurg 55: 193-199
52. HUTTER R. V. P. (1980):
The influence of pathologic factors on
breast cancer management
Cancer 46: 961-976
53. KAAE S., JOHANNSON H. (1974):
Ablatio mammae und postoperative
Strahlentherapie des Mammakarzinoms
Strahlentherapie 147: 375-380 (Nr 4)
54. KALBFLEISCH H., THOMAS C. (1983):
Histologische Studien über die
Multizentrität des Mammakarzinoms
durch Großflächenschnitte durch das
ganze Organ
Vortrag beim I. Symposium der Wilhelm-
Vaillant-Stiftung zur Förderung der
Gesundheitsvorsorge
I. Frauenklinik München, 23.-25.3.83

55. KELSEY J. L., HILDRETH N. G. (1983):
Breast and gynecologic cancer
epidemiology
CRC Press Inc., Boca Raton Florida
56. KOCH H. L., VOSS A. C. (1982):
Einfluß von Operationsmethode und Dosis
der Nachbestrahlung beim Mammakarzinom
Strahlentherapie 158: 139-144 (Nr.3)
57. KOLLER T., STAMM H. (1973):
Prognostische Beurteilung des
Mammakarzinoms
Schweizer Med. Wschr. 104: 212-214
58. KREBSREGISTER (1978):
Krebsregister der Gesundheitsbehörde beim
Statistischen Landesamt der Freien und
Hansestadt Hamburg
59. KREUZER G., BOQUOI E. (1974):
Die Tripeldiagnostik gut- und bösartiger
Mammatumoren (Klinik, Mammografie,
Zytologie)
Geb. u. Frauenheilkunde 34: 279-286
60. KUBISTA E., KUCERA H. (1980):
Vorsorgemedizin beim Mammakarzinom
Gynäk. Rundschau 20: 110-116
61. LACOUR J., BUCALOSSI P. (1976):
Radical mastectomy versus radical
mastectomy plus internal mammary
dissection
Cancer 37: 206-214

62. LACOUR J. et al. (1983):
Radical mastectomy versus radical
mastectomy plus internal mammary
dissection - ten year results of an
international cooperative trial in
breast cancer
Cancer 51: 1941-1943
63. LANYI M. (1974):
Das klinisch okkulte Mammakarzinom
Deutsches Ärzteblatt 71: 1087-1091
64. LEIS H. P. (1978):
Criteria and standarts for evaluation
of treatment results
in: GALLAGER, LEIS: The breast, Kap. 15
C. V. Mosby Company St. Louis
65. LEIS H. P. (1980):
Managing the remaining breast
Cancer 46: 1026-1030
66. LEIS H. P. (1982):
Risikofaktoren zur Entwicklung eines
Mammakarzinoms
in: FRISCHBIER: Die Erkrankungen der
weiblichen Brustdrüse, S. 6 ff
Thieme Verlag Stuttgart
67. LEONHARDT A. (1974):
Konzeption und Systematik der klinischen
Mammakarzinom-Nachbehandlung
Münchener Med. Wschr. 116: 1153-1158
68. van der LINDE F. (1977):
Definition der Bevölkerungsgruppen mit
hohem Risiko beim Mammakarzinom
Schweizer Med. Wschr. 107: 962

69. MEURET G. (1980):
Mammakarzinom
Thieme Verlag Stuttgart
70. MONTAGUE E. D. et al. (1979):
Conservation surgery and irradiation
for the treatment of favourable
breast cancer
Cancer 43: 1058-1061
71. MONTAGUE E. D. (1980):
The curative value of irradiation in
the treatment of nondisseminated
breast cancer
Cancer 46: 995-998
72. MURRAY J. G., MITCHELL J. S. (1976):
Management of early cancer of the breast
British Medical J. 1: 1035-1038
73. NAGEL G. A., NAGEL-STUDER E. (1980):
Bedeutung von Risiko und Prognosefaktoren
für die Therapieplanung und Therapie-
kontrolle bei metastasierenden Tumoren
Verh. dt. Ges. Innere Med. 86: 388-399
74. NEMOTO T. et al. (1980):
Management and survival of female breast
cancer: results of a national survey by
the American College of Surgeons
Cancer 45: 2917-2924
75. NEMOTO T. et al. (1983):
Breast cancer in the medial half
Results of 1978 national survey by the
American College of Surgeons
Cancer 51: 1333-1338

76. NOTTER G., TURESSON I. (1983):
Zur prä- und postoperativen Bestrahlung
beim Mammakarzinom
Strahlentherapie 159: 259-266 (Nr. 5)
77. PATERSON A. H. et al. (1982):
Brain metastasis in breast cancer
patients receiving adjuvant chemotherapy
Cancer 49: 651-654
78. PATEY D. H., DYSON W. H. (1948):
Prognosis of carcinoma of the breast in
relation to type operation performed
Brit. J. Cancer 2: 7
79. RAAB A., SELBMANN H. K. (1976):
SAVOD-Q: Interaktives Auswertungssystem
für Medizinische Massendaten
80. RILKE F. (1984):
Influence of pathologic factors on
management
in: G. BONADONNA: Breast cancer:
Diagnosis and management, Kap. 4
John Wiley & Sons, Chichester
81. ROSSI A. et al. (1981):
Multimodal treatment in operable breast
cancer: five year results of the CMF-
programme
Brit. Med. J. 282: 1427-1431
82. RUIZ U. et al. (1973):
Blood vessel invasion and lymph node
metastasis: two factors affecting
survival in breast cancer
Surgery 73: 185-190

83. SALMON S. E., JONES S. E. (1979):
Untersuchungen der Kombination Adriamycin
und Cyclophosphamid zur Behandlung des
Mammakarzinoms
Onkologie 2: 1-10 (Nr. 2)
84. SAUERWEIN W., REHWALD U., MÜLLER R.-D. (1984):
Ergebnisse der standartisierten
postoperativen Strahlentherapie beim
lokal begrenzten Mammakarzinom
Strahlentherapie 160: 137-143 (Nr. 3)
85. SENN H. J., MAYER A. C. (1979):
Adjuvant chemotherapy in breast cancer -
Swiss co-operative studies
Cancer Treat. Rev. 6: 79-85
86. SENN H. J. (1982):
Adjuvante Chemotherapie beim
Mammakarzinom
Vortrag am 13.2.82 im Klinikum Großhadern
der LMU-München
87. SMITH J. A. et al. (1977):
Carcinoma of the breast
Cancer 39: 527
88. SPITALIER J. M. et al. (1981):
Primary limited surgery for operable
breast cancer
in: LEWISON, MONTAGUE: Diagnosis and
treatment of the breast, Kap. 23
Williams & Wilkins, Baltimore
89. SCHERER E., SEIFERT J. (1971):
Die Mammografie als Methode der
Früherkennung des weiblichen Brustkrebses
Deutsche Med. Wschr. 96: 1207

90. SCHUMANN E. U. et al. (1982):
Die Strahlentherapie von Rezidiven und
Metastasen beim Mammakarzinom
in: FRISCHBIER: Die Erkrankungen der
weiblichen Brustdrüse
Thieme Verlag Stuttgart
91. STENKVIST B. et al. (1982):
Predicting breast cancer recurrence
Cancer 50: 2884-2893
92. STEWART H. et al. (1969):
Five years experience with mammography
Brit. J. Surgery 56: 341
93. STJERNSWÄRD J. (1977):
Adjuvant radiotherapy trials in breast
cancer
Cancer 39: 2846
94. STOSIEK U., BREITENBACH G.P., LINDER R. (1983):
Kombinierte präoperative Diagnostik von
Mammatumoren
Tumor - Diagnostik und Ther. 4: 175-178
95. TRAPIDO E. (1983):
Age at first birth, parity and breast
cancer risk
Cancer 51: 946-948
96. UICC - UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER (1979)
TNM-Klassifikation der malignen Tumoren
Springer Verlag Berlin
97. URBAN J. (1980):
Surgical management of palpable breast
cancer
Cancer 46: 983-987

98. VALAGUSSA P., BONADONNA G, VERONESI U. (1978):
Patterns of relapse and survival
following radical mastectomy
Cancer 41: 1170-1178
99. WAGNER G. (1978):
Zur Epidemiologie bösartiger Tumoren
in der Bundesrepublik Deutschland
MD-GBK 23: 6-11
100. WANDER H.-E., NAGEL G. A. (1984):
Mammakarzinome: Vorsorge, Therapie
Nachsorge, besondere Fragestellungen
Zuckerschwerdt Verlag München

Herrn Professor Dr. J. Zander danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. J. de Waal für seine engagierte Unterstützung und unermüdliche Diskussionsbereitschaft, die wesentlich zur Entstehung der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Herrn Kampe vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der LMU-München danke ich für seine Hilfe bei der Erstellung der Datenbank.

Lebenslauf

Am 31. Januar 1955 wurde ich, Christiane Muthmann-Nagy, als Tochter des Oberregierungsrates Hans-Otto Muthmann und seiner Frau Herta, geborene Possekel, in Freiburg geboren.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Volksschule in Kirchzarten und wechselte im April 1965 auf das humanistische Berthold-Gymnasium in Freiburg. Dort legte ich am 30. Mai 1973 die Reifeprüfung ab.

An der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg studierte ich zunächst Physik und Mathematik.

Von April 1975 bis März 1977 ließ ich mich dann an der MTA-Schule in Freiburg zur Medizinisch-Technischen Radiologieassistentin ausbilden und arbeitete anschließend zwei Jahre in diesem Beruf an der Neurochirurgischen Universitätsklinik in Freiburg.

Im Oktober 1978 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg. Die Ärztliche Vorprüfung legte ich im September 1980 ab, ein Jahr später den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Während der Studienzeit in Freiburg übernahm ich mehrmals Urlaubsvertretungen als MTA in der Röntgenabteilung der Universitäts-Frauenklinik Freiburg.

Im Oktober 1981 wechselte ich an die Ludwig-Maximilians-Universität München und absolvierte dort im September 1983 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Von Oktober 1983 bis September 1984 arbeitete ich als Studentin im Praktischen Jahr, zuerst an der I. Frauenklinik der Universität, dann an der Medizinischen Klinik II im Klinikum Großhadern, zuletzt im Städtischen Krankenhaus Neuperlach, Abteilung für Chirurgie.

Den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung legte ich am 17. Oktober 1984 unter Vorsitz von Herrn Professor Zander ab und erhielt dann am 23. Oktober 1984 die Approbation als Ärztin.

Seit Dezember 1982 bin ich mit dem Diplom-Physiker Peter Nagy verheiratet.

